

АНТИДЕПРЕССАНТЫ
И ЛЕЧЕНИЕ
ДЕПРЕССИВНЫХ
СОСТОЯНИЙ

МЕДИ
ЦИНА
1966



BECHTEREV'S LENINGRAD PSYCHONEUROLOGICAL
RESEARCH INSTITUTE

ANTIDEPRESSANTS
and
TREATMENT of DEPRESSIONS

(PSYCHOPHARMACOLOGICAL
AND CLINICAL STUDIES)

Edited by
I. P. LAPIN and T. YA. KHVILIVITZKY

PROCEEDINGS OF THE INSTITUTE
Vol. XXXIV

PUBLISHING OFFICE "MEDITSINA"
LENINGRAD DIVISION 1966

ЛЕНИНГРАДСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМ. В. М. БЕХТЕРЕВА

АНТИДЕПРЕССАНТЫ
И
ЛЕЧЕНИЕ
ДЕПРЕССИВНЫХ
СОСТОЯНИЙ

(ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
И КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Под редакцией
И. П. ЛАПИНА и Т. Я. ХВИЛИВИЦКОГО

ТРУДЫ ИНСТИТУТА
Т. XXXIV

ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕДИЦИНА“
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ 1966

ТРУДЫ ЛЕНИНГРАДСКОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА
ИМЕНИ В. М. БЕХТЕРЕВА

ПОД ОБЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ

М. М. КАБАНОВА и В. Н. МЯСИЩЕВА

Редакторы тома XXXIV
И. П. ЛАПИН и Т. Я. ХВИЛИВИЦКИЙ

Том содержит оригинальные статьи сотрудников лаборатории психофармакологии и клинических отделений института по экспериментальной психофармакологии антидепрессантов на животных, испытанию антидепрессантов у больных, лечению различных депрессивных состояний. Ряд статей посвящен методическим основам изучения антидепрессантов. Обзорные статьи подводят итоги как работам коллективов института, так и современным исследованиям по проблеме. Том рассчитан на психиатров, фармакологов, невропатологов и врачей других специальностей.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Предисловие 7

Preface 7

Экспериментальная психофармакология антидепрессантов

Experimental Psychopharmacology of Antidepressants

- Хаунина Р. А.* Антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы 11
- Ларин И. П.* Антидепрессанты группы имипрамина 31
- Щелкунов Е. Л.* Выявление в эксперименте фармакологических эффектов хлорацизина, существенных для предсказания его антидепрессивного действия 51
- Ларин И. П.* Фармакологическое исследование аминопропионильных производных иминодибензила в сравнении с имипрамином и хлорацизином 63
- Щелкунов Е. Л.* О значении центрального холинолитического компонента действия для антидепрессивного эффекта 81
- Левтова Ф. А.* Влияние имипрамина на рефлексы с интероцепторов 95
- Левтова Ф. А.* О влиянии имипрамина на регуляцию сложных форм пищевого поведения у собак 105
- Щелкунов Е. Л.* «Фенаминовая стереотипия» как тест для оценки центрального адренергического действия антидепрессантов и нейрорептиков 115

- R. A. Khaunina.* Antidepressants — Inhibitors of Monoaminoxidase 30
- I. P. Larin.* Antidepressants of Imipramine Group 50
- E. L. Schelkunov.* The Elicitation in Animal Experimentation of Those Pharmacological Effects of Chloracizine which are Essential in Predicting its Antidepressive Action 61
- I. P. Larin.* Comparative Pharmacological Investigation of Aminopropionylic Derivatives of Iminodibenzyl and Imipramine and Chloracizine 79
- E. L. Schelkunov.* On the Significance of the Central Cholinolytic Component in the Antidepressive Effect 93
- F. A. Levtova.* Effect of Imipramine on Reflexes from Interoceptors 104
- F. A. Levtova.* Effect of Imipramine on the Regulation of Complex Forms of Alimentary Behavior in Dogs 112
- E. L. Schelkunov.* „Amphetamine Stereotypy“ as a Test for the Evaluation of the Central Adrenergic Action of Antidepressants and Neuroleptics 127

Клиническая психофармакология антидепрессантов

Clinical Psychopharmacology of Antidepressants

- Нуллер Ю. Л.* Контрольные методы в клиническом испытании новых антидепрессантов 131
- Михаленко И. Н. и Нуллер Ю. Л.* Использование новой оценочной градуированной шкалы в клиническом испытании антидепрессантов 143
- Михаленко И. Н.* Аудиометрическое исследование объема информации, воспринимаемой депрессивными больными в процессе лечения 155

- Yu. L. Nuller.* Control Methods in Clinical Evaluation of New Antidepressants 142
- I. N. Mikhaleiko and Yu. L. Nuller.* The Use of a New Rating Scale in Clinical Evaluation of Antidepressants 153
- I. N. Mikhaleiko.* The Use of Information Theory for Objective Evaluation of the Changes in Dynamics of Depressive States in the Course of Treatment 165

Нуллер Ю. Л. Оценка эффективности фенэталзина (фенелзина) при эндогенной депрессии	167
--	-----

Лечение депрессивных состояний

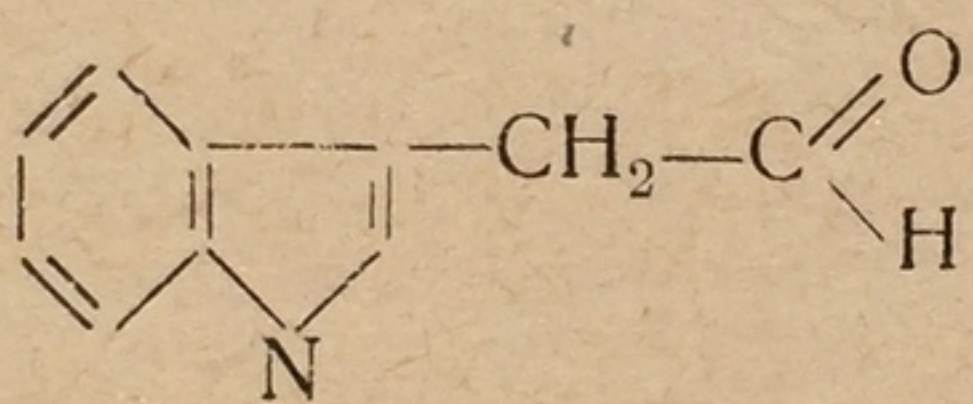
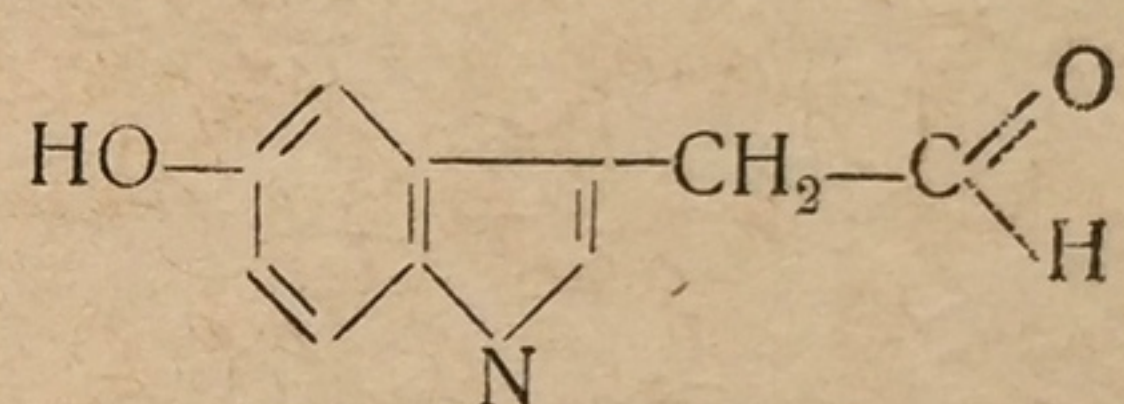
Хвиливицкий Т. Я. Психопатологические основы лечения депрессивных состояний нейро-психотропными средствами	179
Бажин А. А. и Нуллер Ю. Л. Результаты первичного клинического испытания нового антидепрессанта хлорацизина	239
Авербух Е. С. и Ефименко В. Л. Некоторые особенности влияния имипрамина при депрессивных состояниях в позднем возрасте	245
Слуцкина П. И. К вопросу о лечении ипохондрических состояний антидепрессантами	255
Беляев В. П. Аффективные нарушения при эпилепсии и их лечение	263
Вовин Р. Я. Опыт применения антидепрессантов в лечении шизофрении и некоторых других психозов	275
Нуллер Ю. Л. Несовместимые сочетания при лечении антидепрессантами	287
Предметный указатель препаратов	290

Yu. L. Nuller. Testing of Effectiveness of Phenetalzine (phenelzine) in Endogenous Depression	176
---	-----

Treatment of Depressions

T. Ya. Khvilivitsky. Psychopathological Bases of the Treatment of Depressive States with Neuropsychotropic Drugs	236
A. A. Bagin and Yu. L. Nuller. Clinical Trial of Chloracizine in Treatment of Depressive States	243
E. S. Averbuch and V. L. Iefimenko. Some Peculiarities of the Action of Imipramine On Depressive States in Elderly Patients	253
P. I. Sluzkina. To the Problem of the Treatment of Hypochondriac States with Antidepressive Drugs	261
V. P. Beljaev. Affective Disturbances in Epilepsy and Their Treatment	274
R. Ya. Vovin. The Experience of the Use of Antidepressants in the Treatment of Schizophrenia and Some Other Psychoses	286
Yu. L. Nuller. Incompatible Combinations in Antidepressant Therapy	289
Subject Index of Drugs	290

Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
12	3 сверху справа		
60	6 сверху	[1]	(А. А. Бажин, Ю. Л. Нул- лер, Ж. Невропатол. М., 1963, 10, 1546—1548).
150	14—15 снизу	(вероятность состав- ляет менее 0,001).	(вероятность нулевой ги- потезы P составляет ме- нее 0,001).
158	6 снизу	2	I_2
216	22 "	0,2—0,4 мг)	0,2—0,4 г).
227	18 "	0,03 мг	0,03 г

Зак. № 305. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

- Адонис 251, 252
 Адреналин 11, 15, 21, 38, 63, 77, 78, 88, 133, 137, 169
 α -Метил ДОФА 23
 α -Метил-мета-тирозин 48, 49
 α -Метилтриптамин 14, 26, 27
 Амизил 44—46, 73, 89, 188, 207, 216
 Амизил йодметилат 44—46
 Аминазин см. Хлорпромазин
 Амитал-натрий 185, 200, 202, 269
 Амитриптилин 31, 32, 35, 36, 41, 85, 175, 181, 277, 287, 288
 Андаксин см. Мепробамат
 Ареколин 46, 58
 Артан 220
 Атропин 41, 46, 58, 73, 85, 86, 133, 134
 Ацетилхолин 77, 78, 82, 85, 86, 88
 α -Этилтриптамин 14, 26
 Барбамил см. Амитал-натрий
 Бенактизин см. Амизил
 Бензохинолизин 15, 16
 Весприн 280
 Галоанизон 43, 83, 120, 121
 Галоперидол 120
 Гармалин 13
 Гармин 13
 Гексамидин 271
 Гексенал 39
 Гематопорфирин 191, 192
 Дамилен см. Амитриптилин
 Дезипрамин см. Деметилимипрамин
 Деметилимипрамин 31, 32, 35—42, 44, 46—49, 64—79, 84
 ДМИ см. Деметилимипрамин
 Дибензциклогептадиен и его производные 31, 32
 Дибензциклогептатриен и его производные 31, 32
 Диксиразин 33
 Дилантин 227
 Дитран 89
 Дофамин 11, 15, 23
 Изокарбоксазид 14—18, 21, 22, 132
 Изониазид см. Тубазид
 Имизин см. Имипрамин
 Иминодибензил 31, 32
 — аминопропионильные производные 64—79
 Иминостильбен и его производные 31, 32
 Имипрамин 27, 31, 35—42, 44, 46—48, 51—60, 64—79, 84, 95—114, 123—125, 131, 132, 136, 139, 140, 152, 159, 161, 162, 169, 173, 174, 180—182, 185—187, 192, 195, 198—212, 216—220, 222, 224—228, 233, 239, 241, 242, 245—252, 256—260, 268, 270, 271, 277—280, 283, 284, 287, 288
 Индопан см. α -Метилтриптамин
 Инсидон 32
 Инсулин 255
 Ипразид см. Ипрониазид
 Ипрониазид 11, 14—26, 85, 86, 120, 139, 277, 284, 287
 Кардиовален 251, 252
 Катрон см. Фенипразин
 Клопентиксол 33
 Кодеин 169
 Кокаин 38, 120
 Коразол 22, 23
 Кордиамин 251, 252
 Корконий 268
 Кофеин 185, 202, 206, 251
 Левомепромазин 33, 35, 121, 277
 Люминал 227, 267, 268, 270, 271
 Мажептил 181, 279, 280
 Марплан см. Изокарбоксазид
 Марсилид см. Ипрониазид
 Мелипрамин см. Имипрамин
 Мепробамат 188, 198, 203, 212, 270
 Моназа см. α -Этилтриптамин
 Морфин 169, 288
 Нардил см. Фенелзин
 Ниаламид 14, 16—18, 21, 22, 217, 260, 277, 279, 282, 284, 287
 Ниамид см. Ниаламид
 Новокаин 255
 Нозинан см. Левомепромазин
 Норадреналин 11, 15, 18—23, 38, 63, 77, 82, 88
 Нортриптилин 31, 32, 288

Паргилин 14, 22, 39, 287
 Парнат *см.* Транилципромин
 Пентафен 44—46, 73
 Пентафен йодметилат 44—46
 Пертофран *см.* Деметилимипрамин
 Плацебо 132—139, 141, 144, 168
 Прогептатриен 33
 Пропазепин 32
 Пропазин 188, 199
 Протиаден 32
 Редергам 27
 Режитин 243
 Резерпин 15, 16, 19, 20, 23—27, 37—45,
 48, 55—57, 74—76, 82, 83, 120, 248,
 280, 288
 Риталин 120, 245
 Саротен *см.* Амитриптилин
 Серотонин 11, 15, 18—26, 82.
 Сординол *см.* Клопентиксол
 Стелазин *см.* Трифлуперазин
 Стрептомицин 132
 Сюрмонтит *см.* Тримепропримин
 Тарактан *см.* Хлорпротиксен
 Тиоксантен и его производные 31, 33
 Тофранил *см.* Имипрамин
 Транилципромин 14, 21, 25, 26, 287, 288
 Трансамин *см.* Транилципромин
 Треморин 22, 58
 Тримепропримин 32
 Триптамин 12, 15, 21, 27, 28
 Триптизол *см.* Амитриптилин
 Труксал *см.* Хлорпротиксен
 Трифлуперазин 43, 83, 120, 181, 188, 211,
 212, 220, 229—234, 279, 280

Тубазид 11, 23, 276

Фелазин *см.* Фенелзин
 Фенамин 25—27, 34, 39, 47—49, 51, 53—
 58, 71—74, 83, 115—126, 139, 169, 288
 Фенелзин 14—18, 20, 21, 120, 132, 135,
 150, 152, 162, 167—175, 212—215, 228—
 232, 260, 279, 284, 287
 Фенизин *см.* Фенипразин
 Фенипразин 14, 15, 17—23, 25, 120, 287
 Фенотиазин и его производные 16,
 83, 120
 Фентоламин 20, 31
 Фенэталзин *см.* Фенелзин
 Фтивазид 11, 215
 Хлорацизин 33, 35, 46, 47, 51—60, 64—
 79, 90, 123—126, 140, 152, 181, 187,
 217—220, 233, 239—243, 247, 251, 252,
 268, 270, 279, 288
 Хлоргептадиен 32
 Хлоргептатриен 33
 Хлорпромазин 43, 48, 51, 83, 90, 110,
 111, 120, 136, 138, 174, 175, 180, 181,
 194, 197, 203—209, 224—227, 248, 255,
 259, 260, 263, 265—271, 273, 279, 280,
 283, 288
 Хлорпротиксен 33, 35, 85, 175
 Эзерин 46, 57
 Эзукос *см.* Диксиразин
 Элавил *см.* Амитриптилин
 Этанол 39
 Этаперазин 280
 Эфедрин 120, 169, 288

ПРЕДИСЛОВИЕ

Группа антидепрессантов, как и группа больших и малых транквилизаторов, составляет одну из двух основных частей современного психофармакологического арсенала. Антидепрессанты, как известно, широко применяются для лечения депрессивных состояний при различных психических и соматических заболеваниях. Это постоянно открывает новые сферы и перспективы использования указанных препаратов и вызывает к жизни новые работы химиков-синтетиков, фармакологов, психиатров, психологов и представителей других специальностей. Все это отражается в растущем количестве публикаций, посвященных преимущественно практическому применению отдельных препаратов. В отечественной и иностранной литературе имеются и сводки по отдельным препаратам и их группам. Однако до сих пор нет издания, предоставляющего читателю всестороннюю информацию об антидепрессантах в обобщенном виде.

Коллектив авторов настоящего сборника, объединяющий фармакологов и психиатров, решился сделать первую попытку опубликования такой книги по следующим причинам: 1) в последние 4 года тема «Антидепрессанты» была главной или единственной для большинства авторов; 2) работая рядом, в тесном содружестве, отдельные авторы исследовали различные аспекты темы, от выявления перспективных препаратов и связи химического строения и психофармакологического действия до особенностей терапевтического эффекта при различных формах депрессий; 3) опыт сопоставления собственных данных с литературными обеспечил критический анализ значительного количества источников по разнообразным вопросам темы.

При обсуждении затруднений, постоянно возникавших в работе авторов, выяснилось, что они нередко обусловлены методическими причинами. Именно поэтому в сборнике уделено большое внимание освещению методических основ психофармакологического исследования антидепрессантов как в эксперименте на лабораторных животных, так и в клинике.

Для экспериментальной фармакологии исследование антидепрессантов является новой главой, где разработка приемов и методов только начинается, поэтому обмен опытом особенно необходим и своевременен. Острый недостаток экспериментальных и клинических исследовательских работ рядом с изобилием эмпирических описаний не способствовал решению методических задач, встающих не только перед научными работниками, но и перед практическими врачами. Как психофармакологу оценить количественно и объективно антидепрессивный эффект? Как ему сравнивать эффективность нескольких антидепрессантов? Как врачу у постели больного использовать рекомендации психофармаколога? На какие фармакологические характеристики препаратов и признаки в клинической картине заболевания должен опираться врач,

выбирая у постели больного антидепрессант или другое нейро-психотропное средство для его лечения? Как первоначально формируется и в последующем перестраивается в процессе лечения система применения психотропных средств на различных этапах заболевания?

В процессе выполнения исследований и в практике совместной работы фармакологов и клиницистов мы встретились с рядом общих принципиальных вопросов. К ним относится уточнение объема понятия «психофармакология» и отношение этого нового раздела фармакологии к собственно лечебной психиатрии. В этой связи представляется важным не только разграничить области интересов химика-синтетика, фармаколога-экспериментатора, клинического фармаколога и врача-психиатра, но и выяснить возможности и пути наиболее рационального объединения их усилий в совместном решении задач по изысканию, клиническому испытанию и лечебному применению новых лекарственных средств.

Из задач более частного характера, связанных с выяснением влияния психотропных средств, можно указать на необходимость уточнения ценности индивидуальных данных и результатов стандартных массовых опытов или лечебных курсов, степень однозначности которых подтверждается статистически. Области применения этих различных методов оценки эффектов психотропных средств, показания к их использованию в лаборатории и клинике должны быть установлены в результате обобщения исследовательского опыта.

Естественно, что эти и ряд других вопросов могли быть решены авторским коллективом на данном этапе исследований с различной полнотой. Многие задачи, конечно, еще ждут своего решения.

Поскольку работа небольшого коллектива — лишь частица среди исследований по освещенным в сборнике проблемам, собственные данные авторов дополнены обзорами литературы. В этих обзорах и статьях отражена литература, появившаяся в основном до середины 1963 г., когда был завершен цикл представленных в настоящем сборнике работ. Опубликованные с того времени работы не вносят коренных изменений в характеристики препаратов и методов или в представления о механизме действия и принципах лечения. Указанное обстоятельство позволило авторам воздержаться от дополнения статей последними литературными данными.

Можно надеяться что читатель, ознакомившись с содержанием сборника, узнает новое, получит известную помощь в изучении и практическом использовании антидепрессантов и станет более осведомленным в области лечения депрессивных и близких к ним состояний.

**Экспериментальная
психофармакология
антидепрессантов**

А

ам
Кл
леч
про
леч
цен
шат
уста
ват

в пр
ние
чело
серд
соде
мозг
мозг
тору
биол
дофа
Име
лина
в об
данн
котор
Д
окисл
(5-ОИ
групп

АНТИДЕПРЕССАНТЫ — ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Р. А. Хаунина

Лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. *И. П. Лапин*)

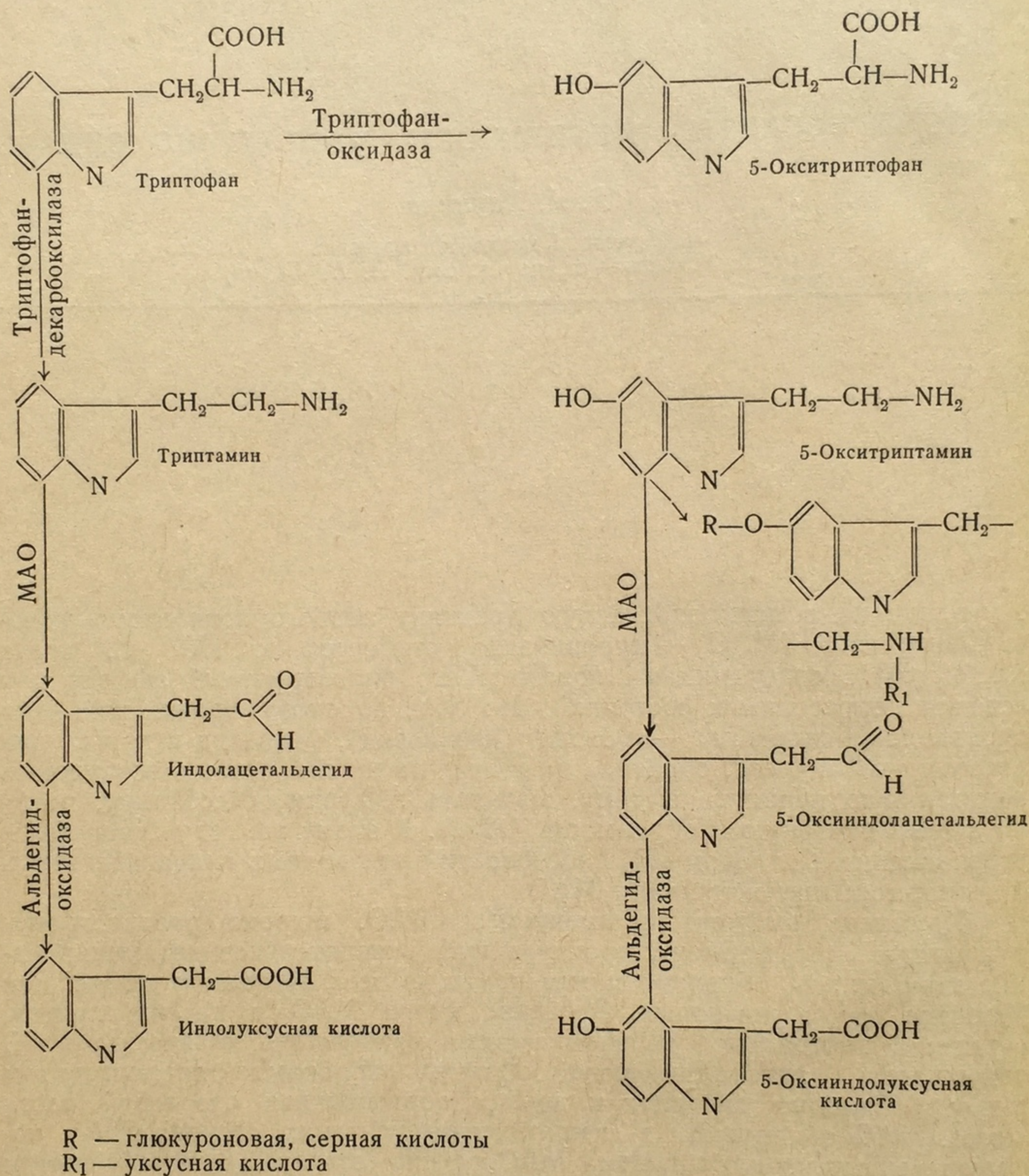
Введение в психиатрическую практику первого ингибитора моноаминоксидазы (МАО) — ипрониазида относится к 1957 г., когда Клейн [66] с сотрудниками показали его благоприятный эффект при лечении депрессивных состояний. Но уже до этого врачи, применяя производные гидразида — тубазид (изониазид), фтивазид и другие для лечения туберкулеза, обратили внимание на их способность возбуждать центральную нервную систему, вызывать эйфорию, бессонницу, повышать рефлекторную возбудимость (1952). К этому же году относится и установление Целлером [91] способности производных гидразида вызывать торможение активности МАО.

Комплекс ферментов, именуемых МАО, широко распространен в природе. Этот фермент, производящий окислительное дезаминирование моноаминов, обнаруживается почти во всех органах и тканях как человека, так и животных. Особенно много МАО в печени, почках, сердце; в центральной нервной системе наибольшие количества МАО содержатся в гипоталамической области, гиппокампе, продолговатом мозгу, базальных ганглиях и других образованиях стволовой части мозга. МАО обнаружена в симпатических ганглиях, сосудах. Роль, которую выполняет в организме МАО, тесно связана с метаболизмом биологически активных аминов серотонина, адреналина, норадреналина, дофамина и других, участвующих в передаче нервного возбуждения. Имеется корреляция между содержанием в органах МАО и норадреналина и серотонина. Для уяснения той роли, которую играет МАО в обмене этих биологически важных аминов, мы вкратце рассмотрим данные об их образовании и разрушении в организме теплокровных, которые для большей наглядности представлены в схемах 1 и 2.

Для серотонина окислительное дезаминирование с последующим окислением боковой цепи и образованием 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) является основным путем разрушения; кроме того, к оксигруппе и водороду аминогруппы могут присоединяться различные

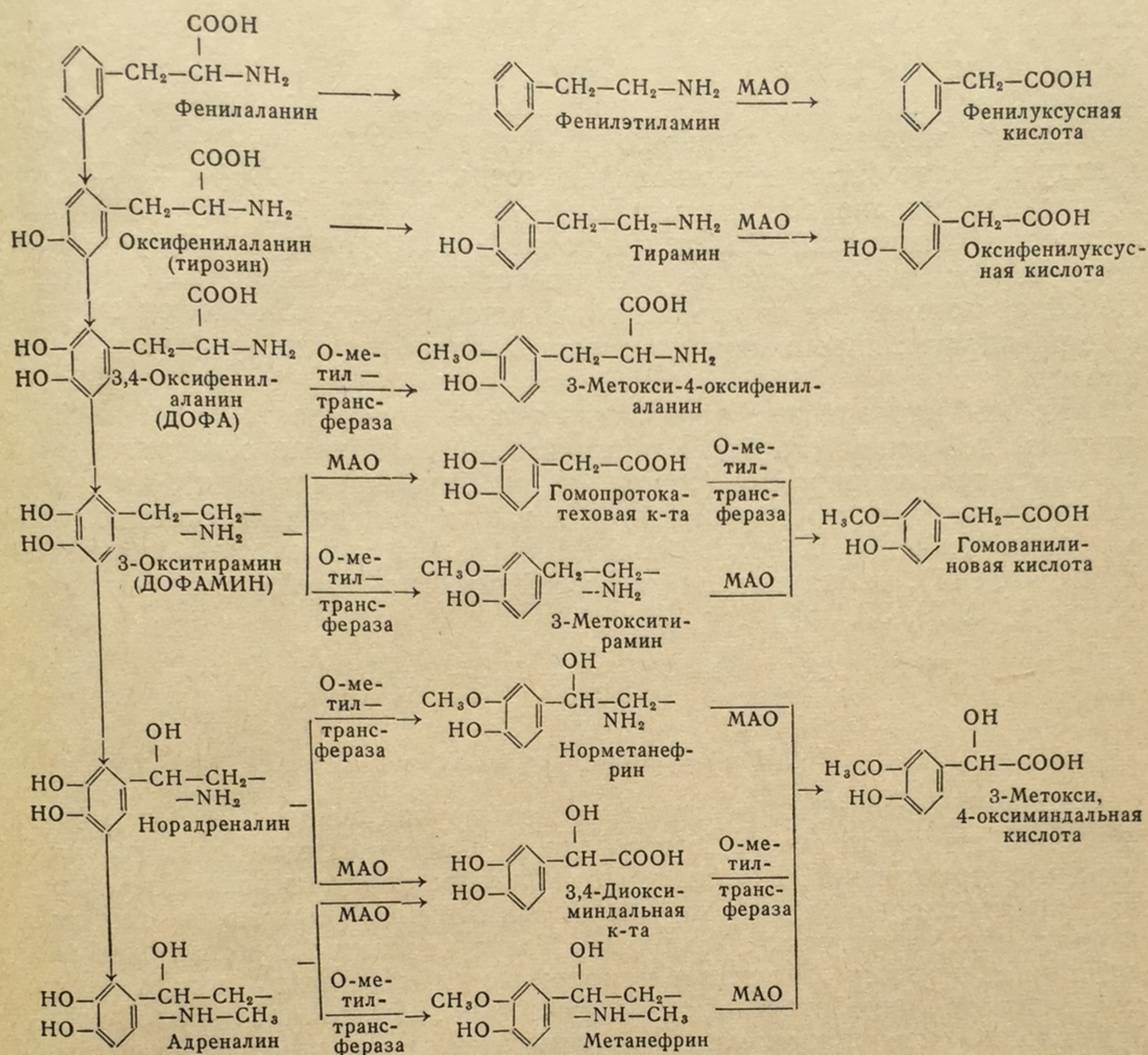
Образование и разрушение серотонина (5-окситриптамина)

[56]



кислоты: глюкуроновая, серная, уксусная — с образованием соответствующих глюкоронидов, сульфатов и других производных, которые, как и 5-ОИУК, могут быть количественно определены в моче. Что касается разрушения катехоламинов, то как MAO, так и О-метилтрансфераза, фермент, осуществляющий метилирование фенильного кольца в ортоположении, выполняют важную роль, причем соотношение между ними в разных органах различно, и поэтому, например, в сердце, где больше имеется О-метилтрансферазы, интенсивнее идут процессы О-метилирования, а в мозгу больше содержится MAO и там преобладают процессы дезаминирования.

Образование и разрушение биологически активных катехоламинов [56]



По вертикали слева — образование норадреналина и адреналина; по горизонтали в каждой строчке — разрушение моноамина.

Из схем 1 и 2 следует, что: 1) MAO осуществляет окислительное дезаминирование многих моноаминов и поэтому при ингибировании ее может наблюдаться изменение обмена многих веществ; 2) помимо MAO, в разрушении биологически важных аминов принимают участие и другие ферменты.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

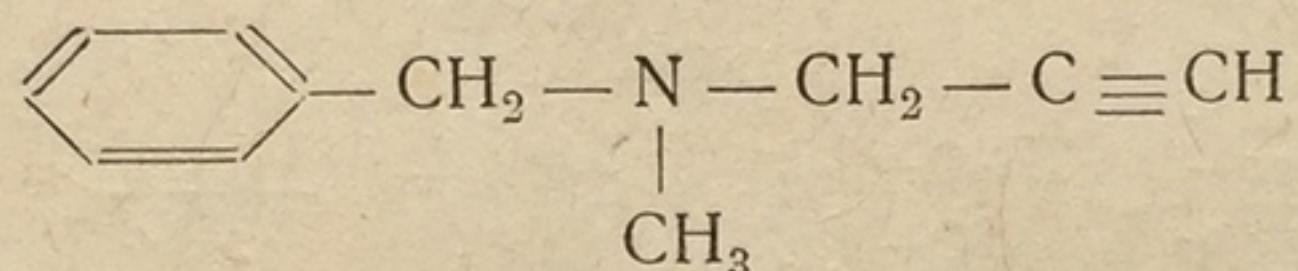
Вещества, вызывающие угнетение MAO, по их влиянию на фермент можно разделить на две группы. В одну входят соединения, вызывающие обратимое ингибирование фермента; их действие кратковременно, так как через незначительный промежуток времени (минуты, часы) активность угнетенного фермента восстанавливается. Действие этих соединений довольно сильное *in vitro*, *in vivo* незначительно, поэтому практического применения они не имеют (гармин, гармалин и их производные). Вторую группу составляют вещества, вызывающие необратимое угнетение MAO и поэтому оказывающие сильный и длительный

эффект. По химическому строению это производные гидразина ($\text{NH}_2\text{—NH—R}$), или гидразида (R—CO—N—NH—R_2) (для крат-

|
 R_1

кости мы их все в дальнейшем будем называть производными гидразина). Действие веществ этой группы развивается постепенно, производимый эффект длится днями, так как образование нового фермента происходит медленно (примерно 2 недели). Это необходимо иметь в виду при лечебном использовании соединений этого класса, так как длительное ежедневное применение даже малых доз этих веществ вследствие кумуляции эффекта в конце концов приводит к значительному торможению фермента и соответственно усилению их действия. Лечебное применение из группы гидразинов в основном имеют следующие препараты: ипрониазид, ниламид, изокарбоксазид, фенелзин, фенипразин.

Кроме гидразиновых производных, сильным и длительным ингибирующим действием (но более коротким по сравнению с гидразинами) обладает транилципромин (транс-2-фенил-циклопропиламин), имеющий структурное сходство с фенамином, а также нашедший в последнее время применение в клинике паргилин (N-бензил-N-метил-2-пропиниламин, Мо-911), не уступающий по своей ингибирующей активности ниламиду [78, 79, 37, 16].



N-Бензил-N-метил-2-пропиниламин (паргилин)

За последние годы появилась новая группа веществ, угнетающих МАО и близких по строению к серотонину, это α -алкилированные производные триптамина. Эти соединения *in vitro* обладают сходной с производными гидразина ингибирующей активностью, однако *in vivo* они значительно им уступают, отличаясь более коротким и менее сильным действием, и в этом отношении приближаются к гармину и гармалину, т. е. являются ингибиторами обратимого типа. Из препаратов этой группы клиническое применение получили α -метилтриптамин (советский препарат индопан) и α -этилтриптамин (зарубежный препарат моназа).

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ (ИМАО)

Невозможность непосредственно на животных оценить антидепрессантную активность ИМАО заставляет прибегать к целому ряду косвенных показателей, из сопоставления которых удастся составить представление о фармакологической активности исследуемого вещества. Сравнение в эксперименте по целому ряду тестов новых соединений с применяемыми в клинике позволяет выявить более активные и перспективные в качестве антидепрессантов и менее токсичные вещества и рекомендовать их для клинического использования.

Для установления активности соединений, как ИМАО, наиболее широко пользуются следующими тестами:

1. Влияние на активность МАО в опытах *in vitro* и *in vivo*. Сопоставление ингибирующей активности различных соединений в опытах *in vitro* и *in vivo* дает возможность выяснить такой важный вопрос, как проникновение вещества в центральную нервную си-

стему, и установить чувствительность фермента различных органов к ингибирующему действию препарата. Исследование большого числа производных гидразина показало, что некоторые из них в значительно большей степени и в меньших дозах угнетают фермент печени (ипро-ниазид), тогда как другие соединения примерно в равной степени действуют и на МАО мозга (изокарбоксазид, фенелзин, катрон) (см. табл. 2). Естественно, что для клинических целей последние соединения окажутся более пригодными.

2. Влияние на эффекты эндогенных аминов. Результатом угнетения МАО является увеличение содержания различных моноаминов в органах. Определение содержания норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина в мозгу и других тканях (сердце, печень) дает возможность установить силу действия новых соединений, а в сопоставлении с изменениями в поведении животных подойти к выяснению роли и значения этих биологически важных веществ в механизме действия ИМАО, как антидепрессантов. Изучение влияния ИМАО на выделение катехоламинов и серотонина также является одним из путей исследования их активности. Этот путь является важным, так как дает возможность сопоставить результаты, полученные в экспериментах на животных, с данными клиники, в которой определение содержания самих моноаминов и главным образом продуктов их обмена в крови и моче является единственным путем изучения тех биохимических сдвигов, которые происходят в организме человека при приеме этих соединений. Однако при оценке этих данных следует всегда помнить, что в этих экспериментах речь идет о суммарном изменении в обмене моноаминов под влиянием ИМАО, в то время как их лечебный эффект как антидепрессантов связан с изменением обмена мозга, сдвиг в метаболизме которого можно установить только при непосредственном его исследовании.

3. Влияние на действие экзогенных аминов и их предшественников. Экспериментально установлено, что серотонин, норадреналин и адреналин в отличие от своих предшественников — дофамина, тирамина, триптамина, 5-окситриптофана — не проникают через гематоэнцефалический барьер. Введение предшественников, которые в мозгу превращаются в соответствующие амины, приводит к росту последних в мозговой ткани, и при условии угнетения МАО этот прирост будет еще более значительным. Поэтому для сравнительной оценки соединений можно использовать и этот тест. Увеличение в мозгу предшественников и самих аминов приводит к выявлению их фармакологических эффектов. Так, ИМАО усиливают способность 5-окситриптофана вызывать тремор и гипертермию и триптамина — судороги. Использование экзогенных аминов (норадреналин, адреналин) дает возможность выявить изменения только в их периферическом действии в силу выше-названной причины.

4. Влияние ИМАО на действие резерпина и бензохинолизина. Резерпин и бензохинолизин вызывают освобождение серотонина и норадреналина из связанной формы (эти амины могут накапливаться в тканях только в связанном состоянии) и тем самым истощают запасы этих аминов в различных тканях, в том числе и мозговой. ИМАО противодействуют этим эффектам резерпина и бензохинолизина; введение этих веществ после ИМАО не сказывается существенно на уровне аминов в мозгу и других тканях.

Механизм защитного действия ИМАО не совсем ясен. Видимо, основным следует считать торможение фермента и замедление разрушения выделенных из депо аминов. Однако имеются данные [7, 90], сви-

детельствующие о том, что ИМАО противодействуют выделению этих аминов из клеток, т. е. затрудняют переход их из связанного в свободное состояние. Гистохимическим методом, путем прямого определения содержания серотонина в хромаффинных клетках кишечника и надпочечника, было установлено, что ипрониазид предохраняет хромаффинные клетки от истощающего действия резерпина. Антагонизм между ИМАО и резерпином наблюдается и в фармакологических экспериментах. Так, ИМАО устраняют такие эффекты резерпина, как седативное, гипотермическое, судорожное, депрессорное действие, птоз, миоз, способность удлинять действие наркотиков, и уменьшают его токсичность. Способность ИМАО противодействовать эффектам резерпина и бензохинолизина может быть использована как показатель силы действия ИМАО, поскольку она идет параллельно с ингибирующей активностью. Соединения со слабым ингибирующим действием мало влияют на действие резерпина. Этот антагонизм не является результатом прямого стимулирующего влияния ИМАО на центральную нервную систему, так как он не наблюдается на фоне действия резерпина и бензохинолизина, т. е. когда произошло истощение мозга моноаминами. В пользу специфичности этого действия свидетельствует отсутствие антагонизма между ИМАО и другими транквилизаторами, например производными фенотиазина, которые не влияют на обмен моноаминов.

Накопленный в настоящее время материал по сопоставлению эффективности различных ИМАО в клинике и эксперименте дает возможность прийти к заключению, что не имеется точно выраженной корреляции между ингибирующей активностью соединения и лечебным эффектом. Исходя из этого, при исследовании и оценке новых соединений необходимо производить их всестороннее обследование, не ограничиваясь установлением их способности тормозить МАО. Необходимо изучать влияние новых препаратов на различные проявления нервной деятельности, эффекты фармакологических веществ различного спектра действия, а также их воздействие на различные ферментные системы.

ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИНА

К производным гидразина, ингибиторам МАО, получившим клиническое применение в качестве антидепрессантов, относятся следующие соединения: ипрониазид (ипразид, марселид), ниламид (ниамид), изокарбоксазид (марплан), фенелзин (нардил, фелазин, фенэталзин), катрон (фенипразин, фенизин). Химическое строение и применяемые дозы этих соединений представлены в табл. 1.

На основании изучения фармакологических свойств и ингибирующего действия большого количества производных гидразина и сопоставления их активности в экспериментах на животных с эффективностью у больных были высказаны некоторые соображения о значении отдельных химических группировок, входящих в эти соединения. Обращает на себя внимание тот факт, что все применяемые в клинике соединения являются ароматическими, а не алифатическими производными гидразина. Сравнительное изучение влияния ароматических и алифатических производных на МАО различных органов показало, что алифатические производные в первую очередь и в большей степени угнетают фермент печени, в то время как при введении ароматических соединений в значительной степени угнетается и фермент мозга. Хорита [36] очень наглядно показал это на примере 4 соединений, структура которых представлена ниже.

Про

Мея
наро
назв

Ипрон

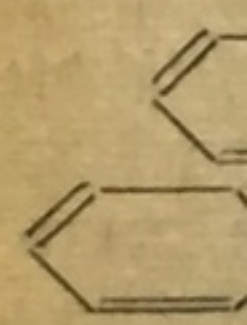
Ниал

Изока
ксаз

Фенел

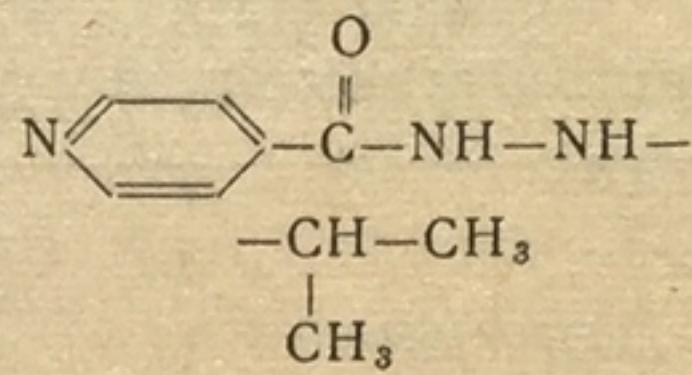
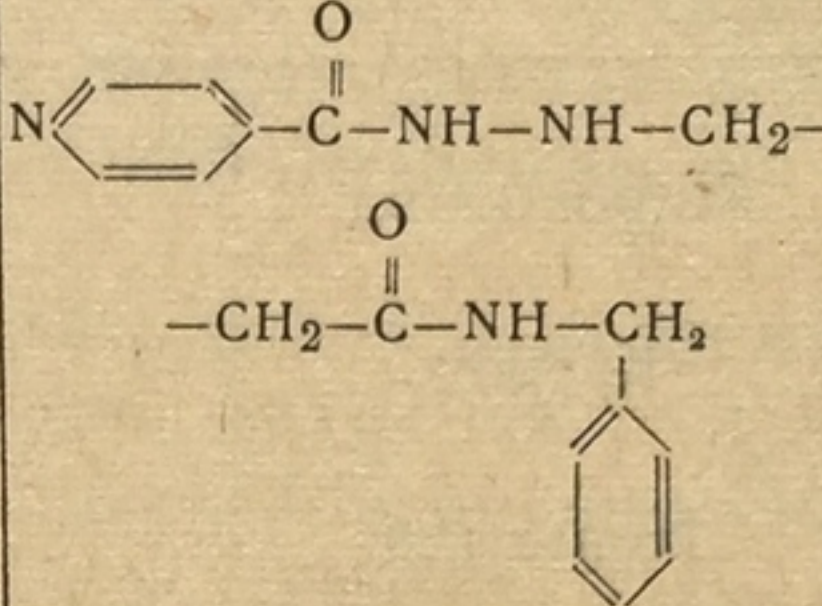
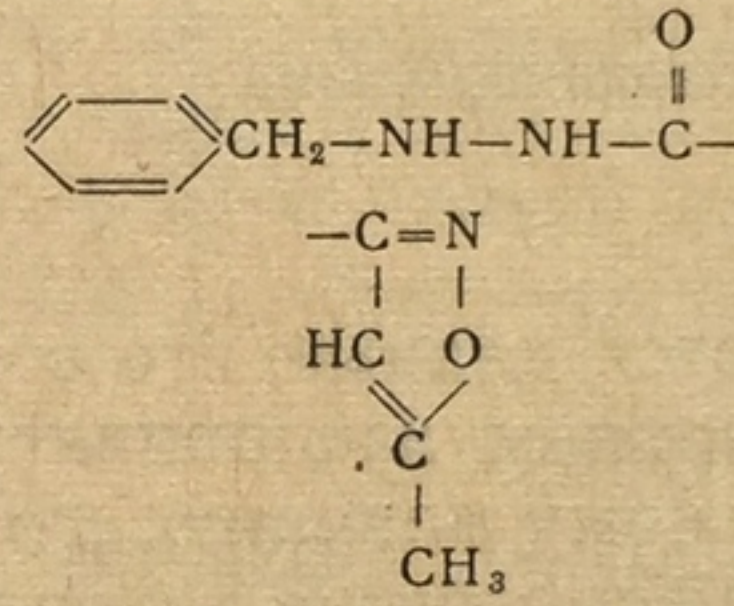
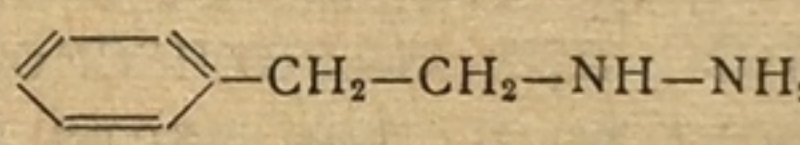
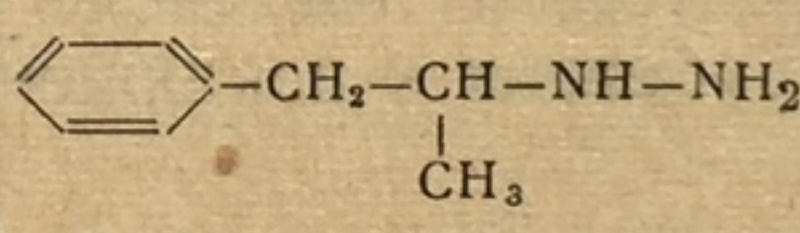
Фенипр

Аро
Сид

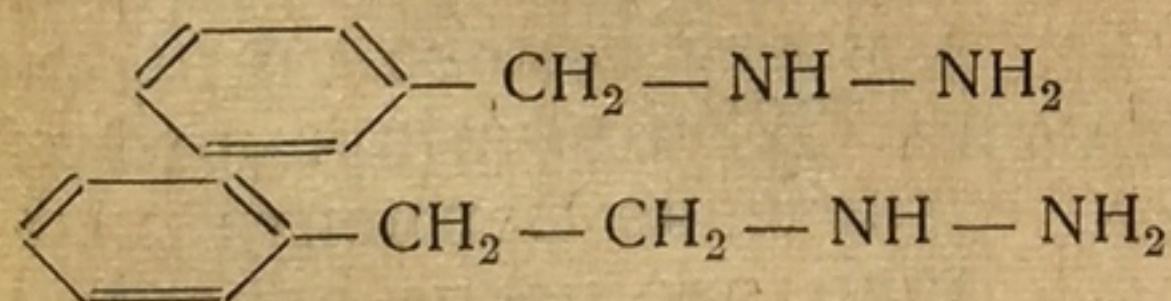


Аналог
торые
водных
действ
мозга.
радика
«транс
дикало
ингиби
ным и
являет
Ис
антиде

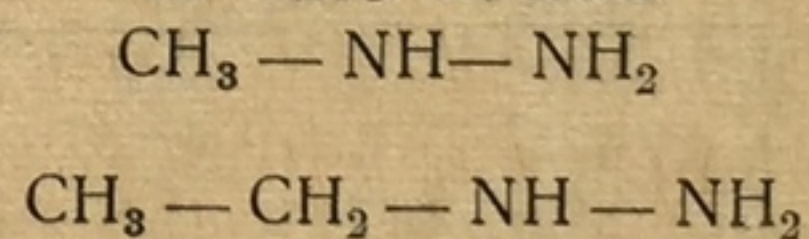
Производные гидразина, ИМАО, применяемые в качестве антидепрессантов

Международное название	Название советского препарата	Синонимы	Химическое название	Формула	Суточная доза для человека в мг
Ипрониазид	Ипразид	Марсилд	1-Изоникотинил-2-изопропилгидразин		50—150
Ниаламид		Ниамид	1-Изоникотинил-2-бензилкарбамилэтилгидразин		75—450
Изокарбоксазид		Марплан	1-Бензил-2-(5-метил, 3-изоксазолилкарбонил)гидразид		10—30
Фенелзин	Фелазин Фенэталзин	Нардил	β-Фенилэтилгидразин		45—75
Фенипразин	Фенизин	Катрон	β-Фенил-изопропилгидразин		12—30

Ароматические производные.
Сильнее выражено действие
на МАО мозга.



Алифатические производные.
Сильнее выражено действие
на МАО печени.



Аналогичные результаты получили Гоффман, Фроссард и др. [35], которые на основании изучения пятнадцати N, N-дизамещенных производных гидразина установили, что диалкилгидразины главным образом действуют на фермент печени, а ароматические производные — на МАО мозга. Видимо, циклическая часть молекулы, в частности фенильный радикал, в силу хорошей растворимости в липоидах выполняет роль «транспортера» активной гидразиновой группы в мозг. Из жирных радикалов изопропильный остаток придает соединениям наибольшую ингибирующую активность. Из применявшихся соединений самым сильным ингибитором МАО (но не самым активным антидепрессантом) является катрон, который в 10 раз превосходит фенелзин.

Исходя из этого, следует полагать, что для клиники в качестве антидепрессантов пригодными окажутся соединения, обладающие более

сильным ингибирующим действием в отношении МАО мозга и нарушающие активность фермента в других органах в значительно меньшей степени. В этом отношении предпочтение должно быть отдано фенелзину и ниаламиду. Ипрониазид, напротив, значительно сильнее ингибирует МАО печени (возможно, и другие ферменты), что приводит к нарушению ее функции, желтухе и даже атрофии (табл. 2).

Таблица 2

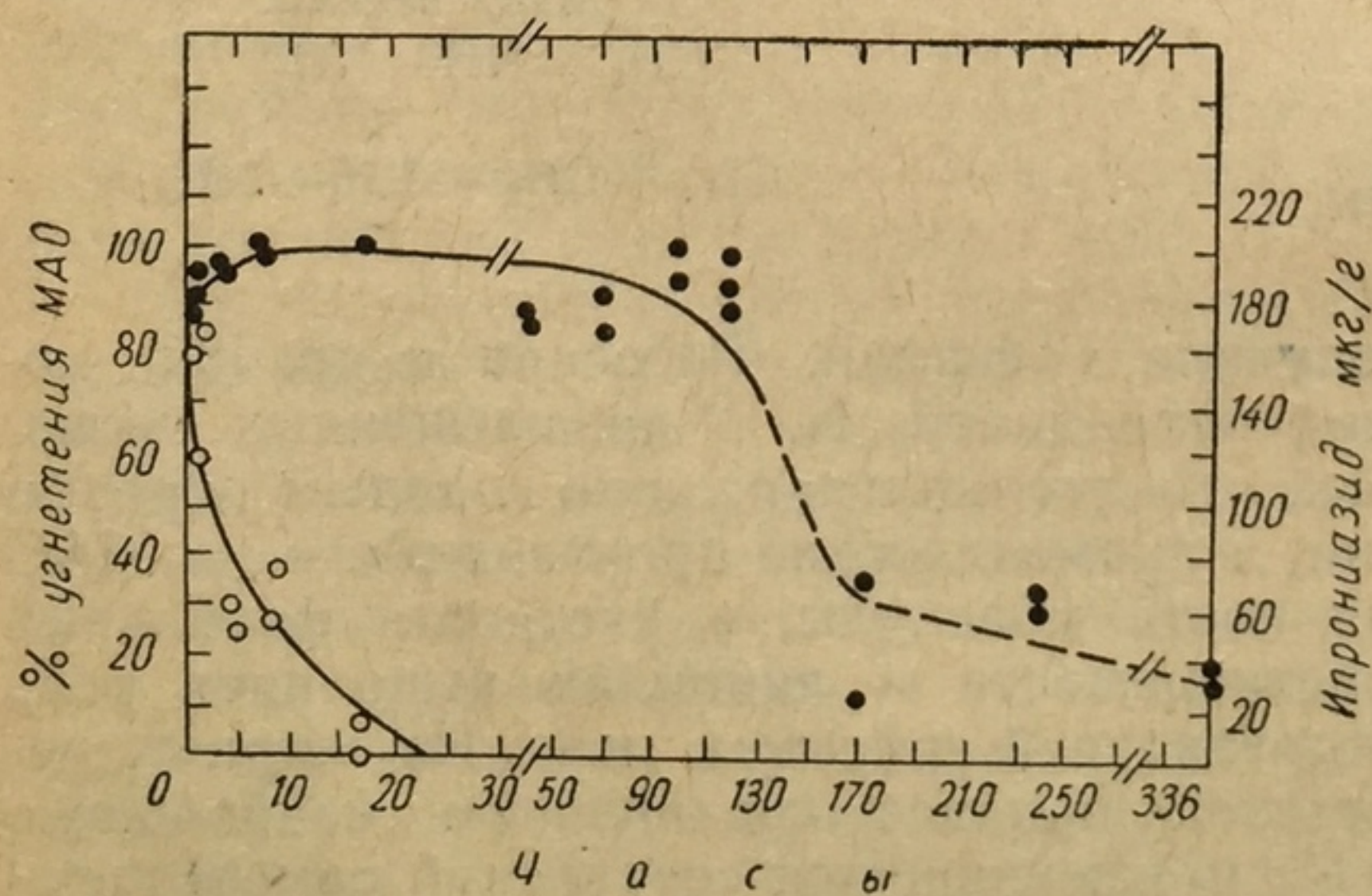
Дозы ИМАО, вызывающие 50%-ное торможение моноаминоксидазы различных органов крысы *in vivo* [56]

Препарат	Интервал между введением и определением активности	ЕД ₅₀ в ммоль/кг		
		мозг	сердце	печень
Ипрониазид	1	90,1	72,2	2,5
	16	40,2		5,2
Катрон	1	1,5	1,2	1,8
	16	5,8		6,0
Ниаламид	1	68,0	28,5	19,1
	16	60,9		37,4
Изокарбоксазид	1	3,2	10,8	1,7
	16	8,1		5,9

Имеются данные, что в организме ипрониазид подвергается распаду с образованием изопропилгидразина; может быть, это приводит к такому сильному влиянию его на функцию печени [44]. Что касается катрона, то, несмотря на то, что он, как ИМАО, и является самым сильным препаратом, при клиническом его применении выявилось много побочных эффектов, в том числе и токсическое влияние на печень; это привело за рубежом к исключению его из арсенала лечебных средств.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Результатом угнетения МАО является увеличение в мозгу и других органах содержания серотонина и норадреналина. Изучение зависимости



Соотношение между торможением моноаминоксидазы (МАО) и концентрацией ипрониазида в мозгу крысы [32],

Белые кружки — ипрониазид; черные — % угнетения МАО.

между содержанием в мозгу самого ингибитора [32] и вызываемого им угнетения фермента показало, что после однократного введения крысам ипрониазида в дозе 100—200 мг/кг активность МАО угнетается полностью в течение первых суток на 4—5 дней, затем активность постепенно восстанавливается, достигая исходной величины через 2 недели, т. е. когда происходит синтез нового фермента (рисунок). Сам же ипрониазид исчезает из мозга уже в

первые сутки. На основании этих данных можно говорить о необратимом угнетении МАО производными гидразина. Уровень моноаминов в мозгу после введения производных гидразина возрастает постепенно, причем имеются различия в отношении влияния их на содержание серотонина и норадреналина. При введении как ипрониазида, так и других соединений в первую очередь и в значительно большей степени возрастает в мозгу серотонин. Его уровень при введении достаточно больших доз уже через 2—4 ч достигает максимума, уровень же норадреналина возрастает более постепенно, и максимальное увеличение наблюдается обычно к концу первых суток. Более быстрый рост серотонина по сравнению с норадреналином может быть связан как с более быстрым его образованием, так и с более медленным разрушением при угнетении МАО, поскольку дезаминирование является для него главным путем разрушения, в то время как в разрушении норадреналина в такой же степени, как МАО, принимает участие О-метилтрансфераза, на которую МАО влияния не оказывает.

При однократном введении ИМАО изменений в поведении животных обычно не наблюдается, при длительном применении появляются признаки двигательного возбуждения и повышенной активности симпатической нервной системы: расширение зрачка, сужение сосудов, тахикардия. Сопоставление изменений в поведении и симпатических эффектах с уровнем серотонина и норадреналина в мозгу (табл. 3) показало, что эти сдвиги в поведении связаны с увеличением уровня норадреналина, а не серотонина. В пользу этого взгляда говорят также следующие наблюдения.

Таблица 3

Соотношение между фармакологическими эффектами ипрониазида и изменением уровня серотонина и норадреналина в мозгу кролика [11]
(ипрониазид в дозе 25 мг/кг вводился в течение 5 дней)

Дни	Поведение	Зрачки	Сосуды уха	Уровень аминов в мозгу в мкг/г	
				серотонин	норадреналин
0	Норма	Норма	Норма	0,65	0,55
1	"	"	"	1,10	0,60
2	"	"	"	1,30	0,75
3	"	"	"	1,30	0,95
4	Гиперактивность	Расширение	Сужение	1,40	1,10
5	"	"	"	1,45	1,10
6	"	"	"	—	—
7	"	"	"	—	—
8	Норма	Норма	Норма	1,30	0,8

1. У собак и кошек при введении ИМАО не удается наблюдать повышение двигательной активности, не происходит у них и сдвигов в обмене норадреналина, в то время как содержание серотонина в мозгу значительно возрастает.

2. В настоящее время наиболее адекватной моделью депрессивного состояния у животных является резерпиновая депрессия. После введения резерпина (в экспериментах обычно используют мышей и крыс) у животных развивается общее успокоение, угнетается двигательная активность, снижается температура тела — эти симптомы связаны со способностью резерпина истощать запасы катехоламинов в клетках

мозга. Если за несколько часов до резерпина (обычно 2—6) ввести ИМАО, то седативное действие резерпина не только подавляется, но даже извращается, так как развивается двигательное возбуждение, повышается температура, устраняется способность резерпина потенцировать действие наркотиков. Двигательное возбуждение у ипрониазидных мышей, развивающееся после введения резерпина, подавляется адренолитическим препаратом фентоламином (сам фентоламин на поведение не влияет) и не изменяется антисеротониновым соединением UML-491. Эти данные, а также установленные корреляции между седативным действием резерпина и уровнем серотонина [12, 25] говорят в пользу того, что наблюдаемое при введении ИМАО возбуждение связано с увеличением катехоламинов, а не серотонина. Правда, имеются данные, не подтверждающие эту точку зрения; так, Лерой и Шут [46] не установили корреляции между двигательным возбуждением и уровнем норадреналина, а Фундербурк, Фингер и др. [24] считают, что возбуждение, вызываемое ИМАО, больше коррелируется с увеличением в мозгу серотонина, чем норадреналина. Однако большинство имеющихся в настоящее время данных все же подтверждает первую точку зрения.

Плетчер [52, 57] высказывает предположение, что в основе антидепрессивного действия гидразиновых производных лежит угнетение МАО и увеличение в мозгу уровня норадреналина. В пользу этого он приводит следующие аргументы клинического наблюдения:

1. Существует длительный латентный период между началом лечения и получением терапевтического эффекта (у животных между началом приема препарата и появлением изменений в поведении и увеличением содержания в мозгу норадреналина).

2. После прекращения лечения ИМАО эффект длится еще некоторое время (иногда 1—2 недели). Это связано с кумуляцией эффекта, с необратимой инактивацией фермента, активность которого, как было показано на животных, восстанавливается в течение 2 недель.

3. Различные ИМАО, не только производные гидразина, обладают антидепрессивным действием. Производные же гидразина, не являющиеся ИМАО, такого эффекта не дают.

Следует все же отметить, что даже среди производных одной группы, в частности дериватов гидразина, насчитывающих значительное количество препаратов, применяемых в клинике для лечения депрессий, точной корреляции между их ингибирующей активностью и антидепрессивным действием, по мнению Плетчера, а также и других исследователей, установить не удастся. Возможно, что наличие побочных эффектов при лечении многими сильными ИМАО затрудняет выявление этой корреляции (например, катрон, как ИМАО, в 10 раз сильнее фенелзина, но его нельзя применять из-за токсического действия на печень).

Влияние ИМАО на обмен моноаминов у человека можно установить только на основании изучения их действия на уровень этих аминов и продуктов их обмена в крови и моче. Хотя эти данные и не дают возможности составить представление об изменении обмена мозга под влиянием ИМАО, а отражают изменение моноаминов в целом организме, тем не менее эти сведения в какой-то степени, при сопоставлении с данными, полученными на животных, подтверждают представление о вмешательстве этих соединений в обмен катехоламинов и серотонина у человека. Имеются данные [49, 53, 70], что после приема ипрониазида содержание серотонина в тромбоцитах увеличивается на 78% при приеме в дозе 3—5 мг/кг в течение 7—9 дней и на 200% при приеме в дозе 225 мг в течение 11—38 дней. Плетчер и Бернштейн [53] отмечают, что при этом увеличивается и общее количество тромбоцитов.

Влиянию ИМАО на выделение продукта превращения серотонина — 5-ОИУК посвящено много исследований. У здоровых людей выделение 5-ОИУК подвержено колебаниям (1,5—8,0 мг в сутки) [28]. Содержание в моче 5-ОИУК при различных заболеваниях (19 нозологических форм, в том числе и нервно-психические заболевания) не выявило отклонений от нормы. Только у больных с новообразованиями выделение 5-ОИУК резко возрастает, до 500 мг в сутки. По данным Прага и Лейенсе [58, 59], у депрессивных больных выделение 5-ОИУК составляет 2,7—4,9 мг в сутки. Эти авторы, принимая за норму 5,7—7,3 мг в сутки, приходят к выводу о сниженном содержании у этих больных 5-ОИУК в моче. При лечении этих больных ипрониазидом им удалось установить зависимость между улучшением состояния и увеличением уровня 5-ОИУК в моче. Если эффекта от лечения не было, не происходило и сдвигов в выделении 5-ОИУК. Грановиц и Плетчер [28], Кабаков и др. [39], Крейн и Вольфман [20] не наблюдали изменений в выделении 5-ОИУК после лечения ипрониазидом. Однако Вейн, Вайсфельд и Латаш [1] при лечении ипрониазидом отмечают снижение содержания в моче 5-ОИУК (правда, после прекращения приема ипрониазида сразу же выделение нормализовалось). Многие исследователи рекомендуют изучать влияние ИМАО на выделение 5-ОИУК после предварительной нагрузки больных серотонином. В таких экспериментальных условиях удастся более отчетливо выявить влияние ингибиторов на обмен серотонина. Крейн и Вольфман [20] наблюдали у больных, леченных ипрониазидом, снижение выделения 5-ОИУК на 45%, по данным Сьердсма, Джиллеспии и Юденфренда [72], ипрониазид (100 мг) и катрон (25 мг) снизили выделение 5-ОИУК примерно на 75%, причем после приема этих средств сниженные цифры наблюдались еще несколько дней. Длительность эффекта зависела от длительности лечения. Аналогичный эффект оказывали ниаламид и нардил [40].

ИМАО значительно увеличивают выделение триптамина, который, как и серотонин, в организме подвергается окислительному дезаминированию [27, 74, 75]. При лечении ипразидом (75—125 мг), изокарбоксазидом (10—30 мг), катроном (12—24 мг), ниаламидом (75—300 мг), фелзидином (45—90 мг) и транлципромином (15—30 мг) выделение триптамина увеличивалось в 3—19 раз, эффект появлялся на 3-й день, максимум выделения наблюдался через 2 недели. Быстрее всех, но не сильнее, действовал транлципромин, наибольшее увеличение выделения триптамина вызывал ниаламид, менее активными были ипразид и изокарбоксазид. Корреляции между увеличением выделения триптамина и состоянием больных не отмечалось. Сьердсма, Оатс и Джиллеспии [75] у 15 больных гипертонической болезнью наблюдали зависимость между вводимой дозой ингибитора и увеличением выделения триптамина, однако между эффективностью препарата, как ИМАО, и увеличением выделения триптамина при его приеме установить не удалось.

Изменений в выделении норадреналина и адреналина у депрессивных больных после длительного лечения ипрониазидом [17] и у гипертоников при приеме катрона [73] не происходило. Киршнер и др. [41], Розен и Гудал [65] исследовали влияние ипрониазида (50 мг в течение 2—4 недель) на судьбу норадреналина C^{14} . Они установили увеличение выделения самого адреналина, 3-оксиметилнорадреналина сульфата и уменьшение 3-метокси-4-оксиминдальной кислоты, последней с 36 до 10%. Резник, Вольф и др. [63] для анализа использовали адреналин, меченный по C^{14} в боковой цепи и кольце (β -положение). Ипрониазид увеличивал выделение адреналина с меткой в метильной группе боковой цепи с 34 до 63—74%. При введении же адреналина с меткой в β -поло-

жении в норме радиоактивность открывалась в 3-метокси-4-оксиминдальной кислоте, а после ипрониазида — в 3-метоксиадrenalалине. Эти данные свидетельствуют об угнетении МАО и отсутствии влияния на катехол-О-метилтрансферазу. У 7 больных, получавших изокарбоксазид и МО-911 (негидразиновый ингибитор МАО, паргилин), Лёвин и Сьердсма [48] определяли в процессе лечения активность фермента в слизистой тощей кишки, полученной путем биопсии. Оба вещества угнетали МАО на 83 и 92% соответственно. У трупов людей, получавших при жизни с лечебной целью марплан и другие ИМАО гидразинового типа, было обнаружено полное угнетение МАО мозга (кора, хвостатое ядро) и на 90% угнетение фермента коркового вещества почек [10]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют прийти к заключению о влиянии производных гидразина на МАО не только у животных, но и у человека. Однако эти сведения недостаточны для установления корреляции между их ингибирующей активностью и лечебным эффектом как антидепрессантов.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СВОЙСТВА ИМАО

Поскольку ИМАО могут применяться как антидепрессанты у больных, страдающих судорожными состояниями, вопрос об этой стороне их действия заслуживает более подробного рассмотрения.

Противосудорожная активность ИМАО была обнаружена некоторыми исследователями у мышей и крыс на моделях экспериментально вызванных судорог. Прокоп, Шор и Броди [61] наблюдали у крыс подавление ипрониазидом и катроном тонической экстензии задних конечностей при максимальном электросудорожном припадке. Против судорог, вызываемых стрихнином и кофеином, эти препараты оказались неэффективными. Иен, Сильверман и Сальватор [87, 88] установили, что ипрониазид снижает ED_{50} противосудорожных средств при коразоловых и электрошоковых судорогах и увеличивает длительность действия антиконвульсантов. Ниамид повышал порог электрического тока, вызывающий судорожный припадок, и снижал ED_{50} дифенина в два раза [51]. Большинству исследователей не удалось наблюдать противосудорожных свойств ИМАО; правда, многие отмечают, что эти соединения несколько повышают порог электрического тока, вызывающий судороги, или увеличивают продолжительность жизни отравленных коразолом животных [15, 19]. Эверетт, Давин и Томан [23] не обнаружили противосудорожных свойств у 25 ИМАО гидразинового типа через 1, 4 и 24 ч после введения на моделях «психомоторных», электрошоковых и коразоловых судорог, а также тремора, вызываемого треморином. Сперлейн и Элман [76], напротив, отметили при введении ипрониазида и катрона усиление действия коразола (возросло количество животных с судорогами и погибших), особенно если они вводились за 30—60 мин до судорожного агента.

Механизм противосудорожного действия ИМАО связывается с ингибирующей активностью и в пользу этого приводятся следующие факты:

1. Максимальная противосудорожная активность ИМАО против электрошоковых судорог у крыс наблюдается в период максимального увеличения в мозгу норадреналина и серотонина [60, 61].

2. Резерпин, вызывающий истощение содержания норадреналина и серотонина, снижает судорожную дозу электрического тока и коразола, причем эффект идет параллельно со снижением в мозгу этих аминов [13, 18].

Эфф
при
Если
фени
Риэт
ных
ханиз
и про
веще
судор
мина.
в моз
4.
вает
В
ИМАО
этому
восудо
нием
рожны
амино
ших к
налич
и иног
ского
У
[52] исс
у 3 наб
с антик
у остал
снижен
данным
даться
у 3 был
При
свойств
тив суд
вые, бен
на дейст
ток, стр
воречив
Однако
что эти

Ряд
может б
нием на
взгляд. Э
а) В
мозга.
появлени
исходит з

3. ИМАО подавляют судорожное действие резерпина [33, 60, 61, 71]. Эффект выражен только при предварительном введении ИМАО, т. е. при условии, если они препятствуют истощающему действию резерпина. Если вместе с ипрониазидом вводится 5-окситриптофан и 3-4-диоксифенилаланин, то защитный эффект его возрастает [43, 47]. Шепдрайвер, Риэтте и Деланойс [67] провели тщательное исследование роли различных биогенных аминов (норадреналина, серотонина, дофамина) в механизме судорожного (резерпин, диметиламинобензил-метилрезерпат) и противосудорожного действия (α -метил-ДОФА, катрон) различных веществ, влияющих на обмен моноаминов, и пришли к заключению, что судорожный порог изменяется в зависимости от уровня в мозгу дофамина. Судорожное действие изониазида можно подавить, увеличив в мозгу уровень дофамина путем введения ДОФА с ипразидом.

4. Изониазид, не обладающий способностью тормозить МАО, вызывает судороги у животных и человека [38, 62].

В противовес этой гипотезе о связи противосудорожных свойств ИМАО с их специфическим действием имеются факты, противоречащие этому взгляду. Так, не имеется какой-либо зависимости между противосудорожной активностью известных антиконвульсантов и изменением содержания катехоламинов в мозгу; в эффективных противосудорожных дозах эти соединения, как правило, не изменяют содержания аминов в мозгу, увеличение их наблюдается при введении очень больших количеств. Значительное число исследований, не подтвердивших наличие противосудорожных свойств у ИМАО как гидразинового, так и иного химического строения, также говорит в пользу неспецифического действия этих препаратов.

У больных противосудорожная активность ИМАО низка. Перлстейн [52] исследовал действие катрона у 32 больных эпилепсией, из них у 3 наблюдалось урежение припадков при лечении катроном вместе с антиконвульсантами, а у 3 больных, напротив, участились приступы, у остальных никаких изменений отмечено не было. Кник [42] отмечает снижение частоты судорожных приступов у 2 больных эпилепсией. По данным Шарпа [69], при лечении ИМАО у 4—5% больных могут наблюдаться судороги, как осложнение (автор наблюдал 58 больных, из них у 3 были судороги).

Приведенные экспериментальные данные о противосудорожных свойствах ИМАО с убедительностью показывают их эффект только против судорог, вызываемых изменением в обмене моноаминов (резерпиновые, бензохинолизиновые судороги). Что же касается влияния ИМАО на действие таких типичных судорожных агентов, как электрический ток, стрихнин, коразол, то экспериментальные данные настолько противоречивы, что не дают возможности составить определенного суждения. Однако в сопоставлении с клиническими материалами можно полагать, что эти соединения не обладают противосудорожной активностью.

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ ИМАО

Ряд эффектов, вызываемых производными гидразина — ИМАО, не может быть объяснен, по мнению большинства исследователей, их влиянием на фермент [56], хотя и имеются данные, не подтверждающие этот взгляд. Эти эффекты следующие:

а) Влияние на биоэлектрическую активность мозга. В первые минуты после введения ИМАО на ЭЭГ отмечается появление реакции активации, изменение же в обмене моноаминов происходит значительно позднее. Химвич, Коста, Пшейдт и Петер [34] не

установили зависимости между уровнем катехоламинов и реакцией активации. На фоне сниженного содержания катехоламинов в гиппокампе, среднем, продолговатом мозгу, варолиевом мосту может наблюдаться активация ЭЭГ, а на фоне повышения их уровня, вызванного длительным введением ипрониазида, активации не происходит. Не имеется зависимости и между уровнем в мозгу серотонина и реакцией активации. Увеличение содержания в мозгу серотонина приводит к угнетению ретикулярной формации.

Р. Ю. Ильюченко [3], исследовавший влияние ипразида на биоэлектрическую активность коры, считает, что, поскольку изменения в ЭЭГ (повышение амплитуды медленных волн и ответной реакции коры на ритмический световой раздражитель) начинают появляться через 2—3 ч после введения и затем нарастают к 6—7-му часу, а через 22 ч исчезают, то они связаны с изменением в обмене моноаминов.

б) Влияние на условные рефлексы. Влияние ИМАО на условные рефлексы изучено в опытах с ипрониазидом. По данным Плетчера [54, 55], у крыс через 8 ч после введения ипрониазида происходит угнетение оборонительных рефлексов, условных в большей степени, чем безусловных. Систематическое введение этой дозы в течение 4 недель вызывает угнетение рефлексов, а в последующие дни крысы настолько возбуждаются, что с ними невозможно провести эксперимент [83, 84]. По данным, полученным в лаборатории Г. И. Цобкалло [6], а также А. П. Савинской [5], ипрониазид при длительном применении небольших доз нормализует нарушенную рефлекторную деятельность и улучшает состояние внутреннего торможения. Авторы связывают эти изменения с ингибирующим действием препарата.

в) Производные гидразина обладают анальгетической активностью, по силе которой фенелзин и катрон равны кодеину [21, 22]. Это действие не связано с накоплением в мозгу серотонина и катехоламинов, так как максимальный анальгетический эффект развивается раньше, чем происходит значительное увеличение в мозгу серотонина (тем более норадреналина). Предварительное введение мышам резерпина не изменяет у них анальгетического действия ИМАО. Возможно, что терапевтическая эффективность производных гидразина при грудной жабе связана с притуплением болевого приступа из-за анальгетического и тимолептического действия этих соединений.

г) В экспериментах на животных установлено, что ИМАО — производные гидразина — усиливают действие наркотических веществ (гексобарбитала, хлороформа, галотана) [26, 68, 77]. Этот эффект наблюдается только при разрыве во времени между введением ИМАО (ипрониазида, ниаламида, фенипразина) и наркотика (гексобарбитала) в 1—6 ч; если же этот интервал удлиняется до 24—48 ч, то, наоборот, период действия гексобарбитала укорачивается, т. е. наблюдается двухфазность: 1-я фаза связана с задержкой разрушения наркотика ферментами митохондрий печеночных клеток. Шток и Вестерман [77] в опытах *in vitro* показали, что разрушение гексобарбитала микросомами не изменяется ИМАО, не содержащими в своей структуре гидразин (транилципромин и МО-911), и удлиняется при добавлении за 2—22 ч в инкубационную смесь ниаламида и других гидразинов; если же эти ингибиторы добавлялись за 22—24 ч, то разрушение гексобарбитала ускорялось.

Укорочение наркотического действия гексобарбитала во 2-й фазе (т. е. через 22—24 ч) происходит по ряду причин:

1. Ускорение разрушения наркотика ферментными системами печени.

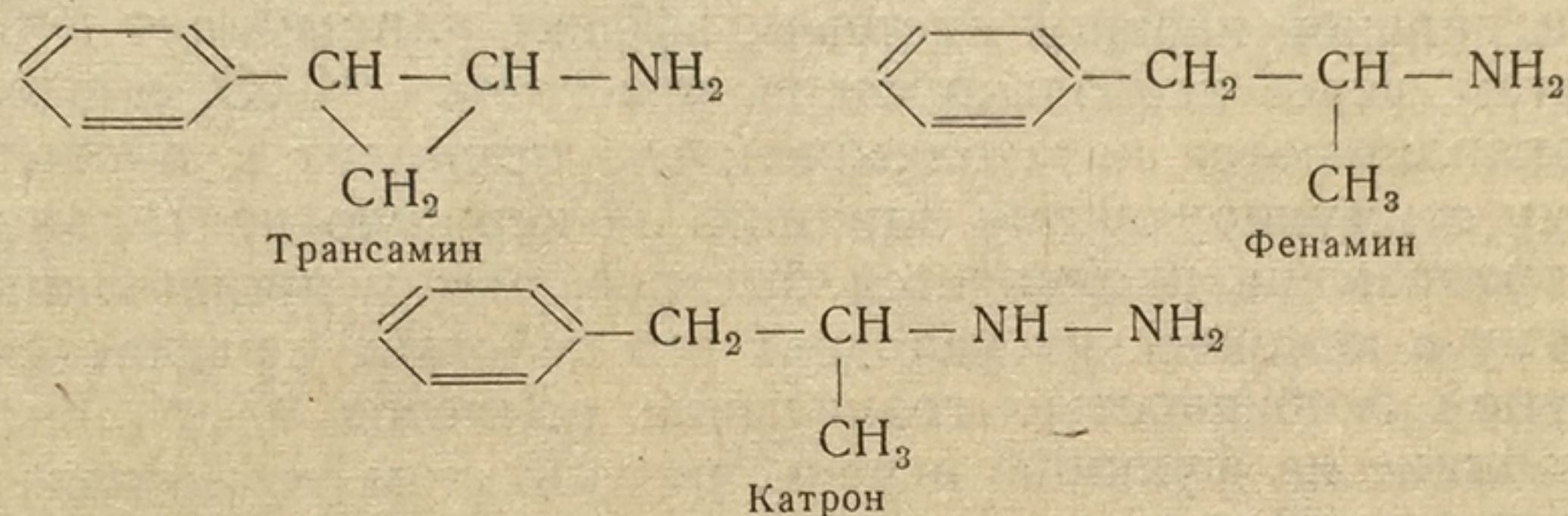
2. Уменьшение проникновения наркотика в мозг. Имеются экспериментальные данные о том, что концентрация гексобарбитала в мозгу после введения ипрониазида ниже, чем в контроле [77].

3. К концу первых суток после введения ИМАО отчетливо увеличивается содержание моноаминов, которое также может способствовать укорочению действия наркотиков.

Возможность потенцирования действия наркотических и снотворных средств производными гидразина — ИМАО следует учитывать при одновременном применении этих соединений.

ТРАНСАМИН

Транс-2-фенил-циклопропиламин (коммерческое название транилципромин) был получен в 1948 г. в США Бюргером и Йостом. В СССР его синтез был повторен в Институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР; советский препарат выпускается под названием трансамин.



Сходство в химическом строении трансамина с фенамином объясняет и некоторое фармакологическое сходство в действии обоих препаратов, именно возбуждающее влияние на центральную нервную систему. Однако трансамин является, кроме того, и сильным ингибитором МАО и в опытах *in vitro* (мозг крысы) снижает активность фермента на 50% в концентрации $9,7 \times 10^{-7}$, в то время как равноэффективной концентрацией ипрониазида является $8,3 \times 10^{-4}$, т. е. на этом объекте трансамин активнее в 860 раз [29]. *In vivo* равноэффективными дозами по снижению МАО мозга крысы являются при энтеральном введении 5 мг/кг транилципромина и 100 мг/кг ипрониазида, т. е. соотношение доз составляет 1 : 20. Транилципромин как ингибитор действует быстрее ипрониазида, но короче: через 5 дней происходит полное восстановление активности фермента, в то время как через 11 дней после приема ипрониазида активность МАО угнетена еще на 27% [30].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Транилципромин при введении интактным мышам или же не оказывает никакого влияния на двигательную активность, или вызывает возбуждение [2, 80, 81]. Наиболее полно исследовано влияние трансамина на эффекты резерпина. В отличие от производных гидразина, транилципромин в силу своего более быстрого действия обладает антагонизмом как при введении его до резерпина, так и вслед за последним (производные гидразина эффективны только при предварительном введении). Трансамин устраняет седативное действие резерпина, вплоть до его извращения; у животных (мыши, крысы, кролики) развивается резкое двигательное возбуждение, иногда с приступами клонико-тонических судорог, повышается температура и кровяное давление (резерпин их снижает), уменьшается токсичность резерпина. Амфетамин не

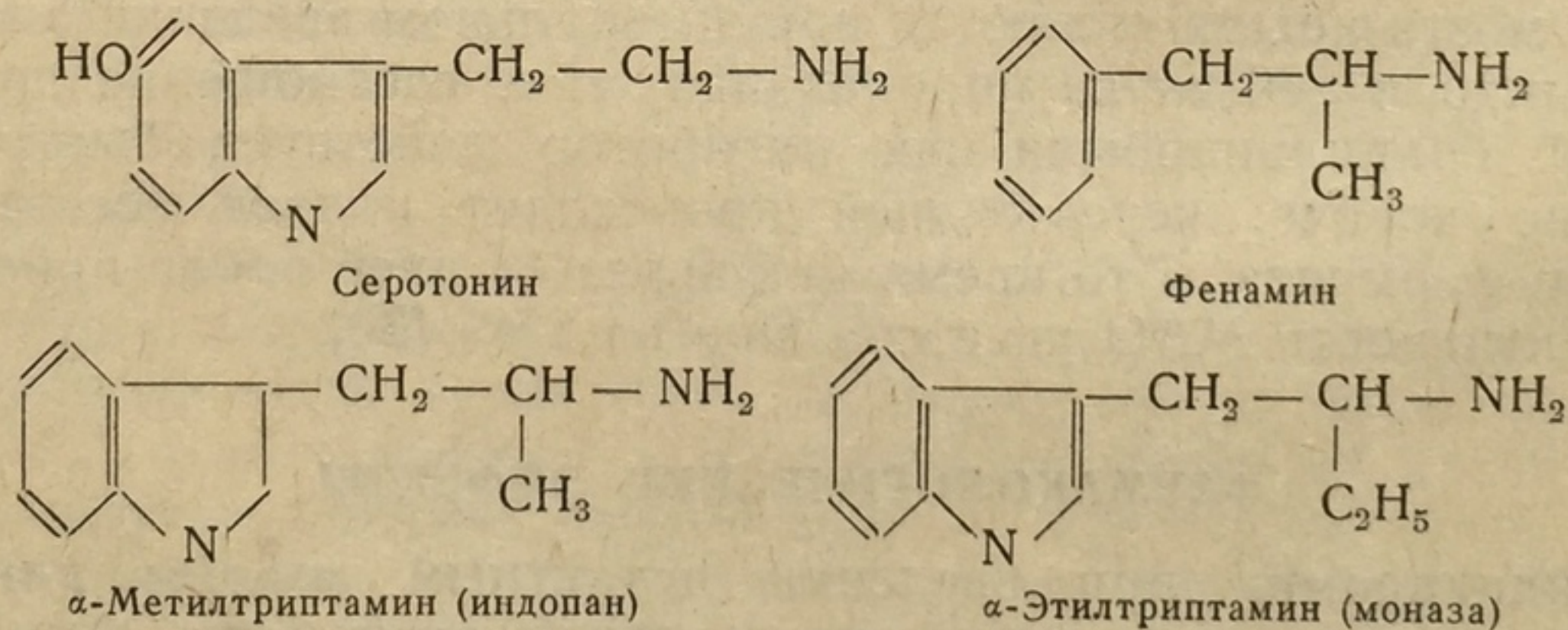
вызывает у резерпинизированных кроликов возбуждения центральной нервной системы и подъема температуры, следовательно, этот эффект должен быть отнесен за счет ингибирующих свойств трансамина. По антагонизму с резерпином транилципромин, по данным Тедеша [80, 81], в 100 раз активнее ипрониазида; правда, эффект его длится всего лишь 20 ч, а ипрониазида 13 дней и даже дольше.

В первые часы после введения транилципромин несколько удлиняет наркотическое действие гексобарбитала (с 48 до 69 мин), через 6 ч, наоборот, действие наркотика несколько укорачивается (до 36 мин). Эффект этот значительно слабее, чем у ипрониазида и других ИМАО гидразинового типа, это является одним из показателей значительно меньшего влияния транилципромина на функцию печени. В. Я. Гринштейн, Н. С. Ратенберг и Т. Н. Морозова [2], Забойникова и Ковальчик [89] отмечают наличие у трансамина анальгетической активности.

По действию трансамин отличается от производных гидразина двухфазностью производимых эффектов и механизмом их возникновения: вначале при введении трансамина происходит быстрое, прямое возбуждение центральной нервной системы, эффект напоминает действие фенамина, затем, через несколько часов, угнетается МАО, и в силу этого в мозгу накапливаются катехоламины; это приводит к постепенному и длительному стимулирующему влиянию на нервную деятельность. Этот эффект у трансамина проявляется быстрее, чем у производных гидразина, поэтому в клинических условиях его действие начинается раньше. Отличительной особенностью трансамина является и его значительно меньшее влияние на функцию печени, результатом чего является меньшая токсичность препарата. Применяется трансамин в дозах 10—60 мг.

ПРОИЗВОДНЫЕ α -АЛКИЛТРИПТАМИНА

Способностью вызывать угнетение МАО обладают α -алкильные производные триптамина — α -метилтриптамин и α -этилтриптамин (моназа). В СССР α -метилтриптамин был ресинтезирован и обследован во ВНИХФИ под руководством проф. М. Д. Машковского, препарат получил название индопан [4].



В отличие от 5-окситриптамина (серотонина) алкильные производные триптамина проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому оказывают действие при обычных путях введения.

У животных индопан вызывает после недлительного периода угнетения (в этот период снижается двигательная активность, животные становятся пугливыми, настороженными) явления двигательного возбуждения, беспокойства, повышенной рефлекторной возбудимости, одышки, экзофтальма, расширения зрачков [4, 14, 85]. Двухфазность в действии индопана подтверждается и в электрофизиологическом эксперименте при отведении биотоков с различных отделов мозга. Показателем сти-

мулирующего действия индопана является его способность уменьшать седативное и гипотермическое действие резерпина, а также птоз. Характерно, что на фоне резерпинового угнетения возбуждающий эффект индопана развивается быстрее, без предшествующей фазы угнетения. В опытах на мышах индопан, аналогично фенамину, но не ИМАО, устраняет угнетение двигательной активности, вызываемое аминазином. Проявлением симпатомиметических свойств индопана является повышение кровяного давления и сужение сосудов, которые в эксперименте устраняются адренолитическим препаратом редергамом. Сопоставляя действие индопана и фенамина, следует отметить сходство и различие в их эффектах. Сходство — это влияние обоих соединений на адренореактивные системы, отличие — более медленное развитие стимулирующего эффекта, предшествующая ему фаза угнетения и гипотермии, более длительный эффект и менее резко выраженное двигательное возбуждение у индопана.

Влияние α -метилтриптамина и α -этилтриптамина на МАО в опытах *in vitro* выражено значительно; по силе эти соединения не уступают ипрониазиду, однако *in vivo* их действие кратковременно и несильно: через сутки активность фермента полностью восстанавливается. Видимо, препараты обладают обратимым действием и являются ингибиторами конкурентного типа [31, 26]. По данным М. Д. Машковского, ингибирование МАО индопаном совпадает не со стимуляцией, а с фазой угнетения и гипотермии. Однако часть эффектов, вызываемых индопаном и другими соединениями этой группы, можно все же объяснить их ингибирующим действием, в частности антагонизм с резерпином. Вейн, Коллье и др. [85] и Тедеш и др. [82] считают, что алкилпроизводные действуют и на специфические триптаминовые рецепторы, которые широко представлены в центральной нервной системе. Индопан усиливает судорожное действие триптамина в малых дозах (за счет торможения МАО) и подавляет его в больших дозах (возможно, в результате угнетения триптаминовых рецепторов). В дозах, превышающих влияние на МАО, α -метилтриптами и α -этилтриптами тормозят образование серотонина, угнетая 5-окситриптофандекарбоксилазу [50]. Моназа не обладает анальгетической и противосудорожной активностью, не изменяет продолжительность действия наркотических веществ [14]. О применении моназы в психиатрической клинике имеются сообщения Роби [64], Ангиен [9], Азима [8] и др. Соединение эффективно при депрессиях без тревоги и ажитации. Суточная доза 15—45 мг.

* * *

Побочные эффекты, которые наблюдаются при лечении ИМАО, за исключением поражений печени, встречающихся наиболее часто при лечении производными гидразина, довольно однотипны. Это снижение кровяного давления, которое в наиболее тяжелых случаях может привести к ортостатическому коллапсу, повышение рефлекторной возбудимости, бессонница (препараты не рекомендуется принимать во второй половине дня), нарушения со стороны вегетативной нервной системы (запоры, сухость во рту и др.), значительно реже изменения со стороны крови (агранулоцитоз — гидразины), эндокринной системы и т. д.

Необходимо указать на опасность сочетанного применения ингибиторов МАО с антидепрессантами группы тофранила, также влияющих на адренэргическую передачу, так как возможно появление тяжелых побочных эффектов, которые могут даже привести к гибели больного. Связано это с тем, что тофранил вызывает повышение чувствительности

адренореактивных структур к симпатическому медиатору, нормальное разрушение которого задерживают ИМАО. Поэтому рекомендуется применять эти препараты с интервалом или же при смене одного лекарства на другое значительно снижать дозировку. При лечении ИМАО не следует употреблять пищевые продукты, содержащие много тирамина (сыр, дрожжи, вино, пиво), поскольку последний является в организме предшественником катехоламинов, накопление которых в больших количествах приводит к появлению целого ряда токсических эффектов и даже смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М., Вайсфельд И. Л., Латаш И. П. Материалы X Всесоюзн. конф. фармакологов. Волгоград, 1962, 71—72.
2. Гринштейн В. Я., Ратенберг Н. С., Морозова Т. Н. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 12, 1806—1812.
3. Ильюченко Р. Ю. Ж. невропатол. (Москва), 1959, 8, 972—980.
4. Машковский М. Д. и Трубицина Т. К. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 1, 72—79.
5. Савинская А. П. Ж. невропатол. (Москва), 1959, 12, 1462—1470.
6. Цобкалло Г. И. Симпозиум: Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность, 1963, 135—172.
7. Яковлева А. И., Шахназарова Н. Т., Машковский М. Д. Фармакол. и токсикол., 1960, 2, 143—146.
8. Azima H. Am. J. Psychiat., 1961, 117 (11), 1029—1030.
9. Anglin W. M. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 8, 456.
10. Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O. Wien. klin. Wschr., 1962, 74, 33—34, 558—559.
11. Brodie B. B., Spector S., Shore P. A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 3, 609—616.
12. Brodie B. B., Gessa G. L., Costa E. Life Sci., 1962, 10, 551—560.
13. Blanchi C. Nature, 1957, 179, 202—203.
14. Boissier J. R., Pagny J. Therapie, 1961, 16, 5, 774—781.
15. Bonnycastle D. D., Giarmann N. J., Paasonen M. K. Brit. J. Pharmacol., 1957, 12, 228—231.
16. Bucci Z., Saunders J. Am. J. Psychiat., 1961, 118, 3, 255—256.
17. Carlsson A., Rasmussen E. B., Kristjansen P. J. Neurochem., 1959, 4, 321—324.
18. Chen G., Ensor C. R., Böhner B. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1954, 86, 507—510.
19. Chow M. J., Hendley C. D. Fed. Proc., 1959, 18, 376.
20. Crane G. E., Wolfman M. J. nerv. ment. Dis., 1960, 130, 134—140.
21. Emele J. F., Shaman J. E., Warren M. R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 134, 2, 206—209.
22. Emele J. F., Shaman J. E., Warren M. R. Fed. Proc., 1959, 18, 387.
23. Everett G. M., Davin J. C., Toman J. E. P. Fed. Proc., 1959, 18, 388.
24. Funderburk W. H., Finger K. F., Drakontides A. B., Schneider J. A. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1962, 96, 1, 289—301.
25. Gessa G. L., Costa E., Kuntzman R., Brodie B. B. Life Sci., 1962, 9, 441—452.
26. Gey K. F., Pletscher A. Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 1, 161—167.
27. Gottfries C. G., Magnusson T. Acta psychiat. Scand., 1962, 38, 3, 223—226.
28. Granowitz E., Pletscher A. Helv. Med. Acta, 1957, 24, 21—26.
29. Green H., Erickson R. W. J. Pharmacol. exp. Ther., 1960, 129, 3, 237—242.
30. Green H., Erickson R. W. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 135, 3—4, 407—425.
31. Greig M. E., Walk R. A., Gibbons A. J. J. Pharmacol. exp. Ther., 1959, 127, 110—115.
32. Hess S., Weissbach H., Redfield B. G., Udenfriend S. J. Pharmacol. exp. Ther., 1958, 124, 189—193.
33. Hertting G. Wien. klin. Wschr., 1958, 70, 190—192.
34. Himwich H. E., Costa E., Pscheidt G. R., Meter W. G., van. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 3, 614—616.
35. Hoffman C., Frossard J., Mai-Xuan K., Karadavidoff J. Ann. Pharmaceutiques Franç., 1962, 20, 539—544.
36. Horita A., McGrath W. R. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 1960, 103, 753—757.
37. Horwitz D., Sjoerdsma A. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 1961, 106, 118—120.

38. Jenney E. H., Pfeiffer C. C. J. Pharmacol. exp. Ther., 1958, 122, 1, 110—123.
39. Kabakow B., Weinstein B., Ross G., Tresser M. Am. J. Med., 1959, 26, 1636—1645.
40. Kirberger E. Nature, 1963, 197, 1211—1212.
41. Kirschner N. McGoodall C., Rosen E. J. Pharmacol. exp. Ther., 1959, 127, 1—7.
42. Knick B. Arzneimittel-Forsch., 1961, 11 (9), 843—847.
43. Kobinger W. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1958, 233, 559—566.
44. Koechlin B. A., Schwartz M. A., Oberhaensli W. E. J. Pharmacol. exp. Ther., 1962, 138, 1, 11—20.
45. Koechlin B. A., Iliev V. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 864—872.
46. Leroy J. G., Schoot J. B., van der Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 140, 3—4, 374—379.
47. Lessin A. W., Parkes M. W. Brit. J. Pharmacol., 1959, 14, 108—111.
48. Levine R., Sjoerdsma A. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1962, 109, 1, 225—227.
49. Marshall E. F., Stirling G. S., Tait A. C., Todrick A. Brit. J. Pharmacol., 1960, 15, 35—41.
50. Meter W. G., van, Avala G. F., Costa E., Himwich H. E. Fed. Proc., 1960, 19, 265.
51. Pan S. Y., Funderburk W. H., Finger K. F. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1961, 108, 3, 680—683.
52. Perlstein M. A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 843—853.
53. Pletscher A., Bernstein A. Nature, 1958, 181, 1133.
54. Pletscher A., Steiner F. A., Voelkel A. Neuro-Psychopharmacology, Elsevier, 1958, 138—144.
55. Pletscher A. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 3, 1039—1045.
56. Pletscher A., Gey K. F., Zeller P. Progress in Drug Research., 2. 1960, 417—590.
57. Pletscher A. Dtsch. med. Wschr., 1961, 86, 14, 647—654.
58. Praag H. M., Leijnse B. Psychopharmacologia, 1963, 4, 1—14.
59. Praag H. M., Feijnse B. Psychopharmacologia, 1963, 4, 91—102.
60. Prockop D. J., Shore P. A., Brodie B. B. Experientia, 1959, 15, 145—147.
61. Prockop D. J., Shore P. A., Brodie B. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 3, 643—650.
62. Reiley R. H. a. oth. JAMA, 1953, 152, 14, 1317—1321.
63. Resnick O., Wolfe J. M., Freeman H., Elmadjian F. Science, 1958, 127, 1116—1117.
64. Robie T. R. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 8, 452—456.
65. Rosen L., McGoodall C. Am. J. Physiol., 1962, 202, 5, 883—887.
66. Saunders Y. C., Radinger N., Kline N. S. Vortrag Society for Biologic Psychiatry. Atlantic City, N. Y., 1957.
67. Schaepdryver A. F., de, Piette Y., Delaunois A. L. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 140, 3—4, 358—367.
68. Serrone D., Fryimoto J. M. Biochem. Pharmacol., 1963, 11, 609—615.
69. Sharp W. L. Am. J. Psychiat., 1960, 117, 458—459.
70. Shore P. A., Gillespie L., Spector S., Prockop D. Naturwissenschaften, 1958, 45, 340—341.
71. Shore P. A. Am. J. Cardiol., 1960, 6, 6, 1106—1108.
72. Sjoerdsma A., Gillespie L., Udenfriend S. Lancet, 1958, 2, 159—160.
73. Sjoerdsma A., Lovenberg W., Oates J. A., Crout J. R., Udenfriend S. Science, 1959, 130, 225.
74. Sjoerdsma A., Oates J. A., Zaltzman P., Udenfriend S. J. Pharmacol. exp. Ther., 1959, 126, 217—225.
75. Sjoerdsma A., Oates J. A., Gillespie L. Pros. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1960, 103, 3, 485—487.
76. Spoerlein M. T., Ellman A. M. Arch. int. Pharmacodyn., 1961, 133, 1—2, 193—199.
77. Stock K., Westermann E. Arch. exper. Path. Pharmacol., 1962, 243, 44—64.
78. Taylor J. D., Wykes A. A., Gladish Y. C., Martin W. B., Everett G. M. Fed. Proc., 1960, 19, 278.
79. Taylor J. D., Wykes A. A., Gladish U. C., Martin W. B. Nature, 1960, 187, 941—942.
80. Tedeschi R. E., Tedeschi D. H. Ames P. L. a. oth. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1959, 102, 380—381.
81. Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Cook L. a. oth. Fed. Proc., 1959, 18, 451.
82. Tedeschi D. H., Tedeschi R. E., Fowler P. Y. a. oth. Biochem. Pharmacol., 1962, 2, 481—485.
83. Tissot R. L'encephale, 1961, 50, 2, 105—179.

84. Tissot R. L'encephale, 1961, 50, 3, 205—306.
85. Vane J. R., Collier H. O. J., Corne S. J., Marley E., Bradley P. B. Nature, 1961, 191, 9, 1068—1069.
86. Wulfsohn N. L., Politzer W. M. Anaesthesia, 1962, 17, 64—68.
87. Yen H. C. Y., Silverman A. J., Salvatore A. T. Fed. Proc., 1960, 19, 278.
88. Yen H. C. Y., Salvatore A. T., Silverman A. J., King T. O. Arch. int. Pharmacodyn., 1962, 140, 3—4, 631—645.
89. Zábajniková M., Kovalsčik V. Česk. Fysiologie, 1962, 11, 537.
90. Zbinden G., Studer A. Experientia, 1958, 14, 201—203.
91. Zeller E. A., Barsky J., Fouts J. R., Kirchheimer W. F., Orden L. S., van. Experientia, 1952, 8, 349—350.

ANTIDEPRESSANTS — INHIBITORS OF MONOAMINOXYDASE

R. A. Chaunina

A brief review of the literature (91 ref.) about the pharmacology of antidepressants — inhibitors of monoaminoxidase (MAO): derivatives of hydrazine, (iproniazide, nialamide, isocarboxazide, phenelzine, pheniprazine), tranlylcypromine, α -alkyltryptamine, is presented. The methods with the help of which may be find out the pharmacological activity IMAO in the experience are descrided. There is the description of the influence of these substances on the metabolism of catecholamines and serotonin in animals and humans, the dependence between their inhibitory activity and therapeutic effectiveness. It is reported about the anticonvulsant property of IMAO and their influence on the action of narcotic drugs. The attention is paid on the careful use of IMAO with substances of the group of imipramine and some food products (cheese, yeast, bear, wine).

А
«г р у
парат
групп
групп
ностил
тиазин
Ка
[15, 21,
логичес
(ДМИ)
менных
имипра
их знач
К н
активно
тератур
полнот
поведени
прессивн
ное фар
материал
можно о
паратов.
руживаю
с активн
группы ан
пы — ими
Литер
к нему пр

АНТИДЕПРЕССАНТЫ ГРУППЫ ИМИПРАМИНА

И. П. Лапин

Лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. И. П. Лапин)

Антидепрессанты, не тормозящие моноаминоксидазу, называют «группой имипрамина» по международному наименованию препарата, который явился первым и наиболее типичным представителем группы. Группа имипрамина включает производные пяти химических групп (табл. 1): 1) иминодибензила, 2) дибензциклогептадиена, 3) иминостильбена и дибензциклогептатриена, 4) тиоксанта и 5) фенотиазина.

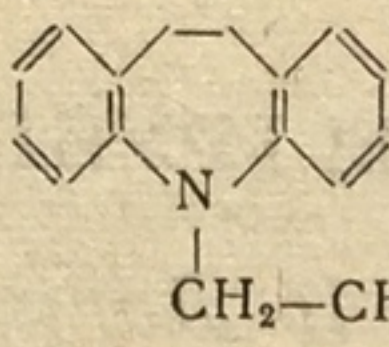
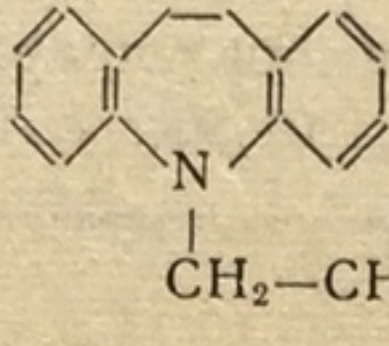
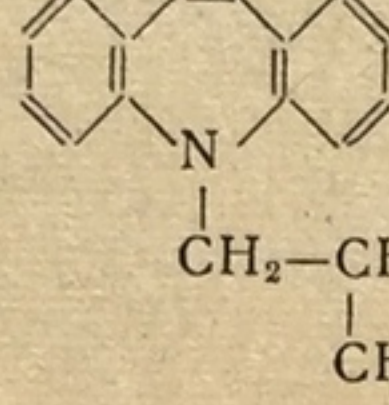
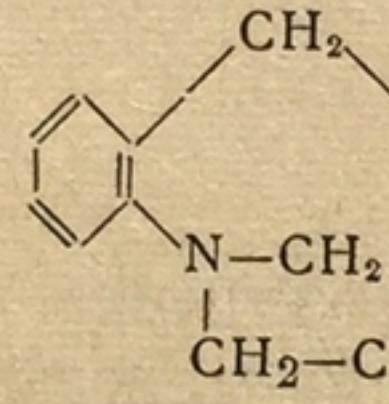
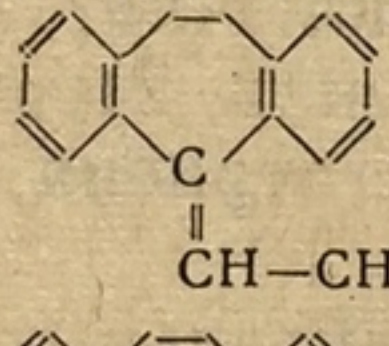
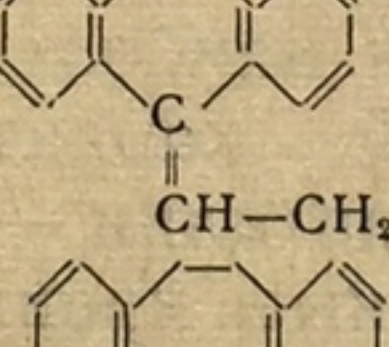
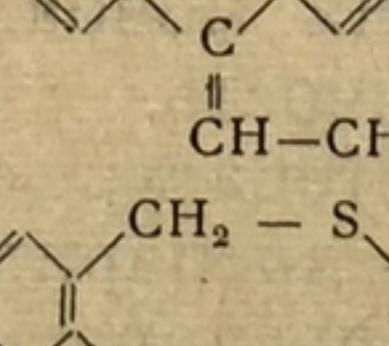
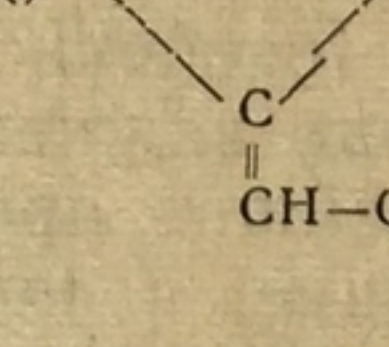
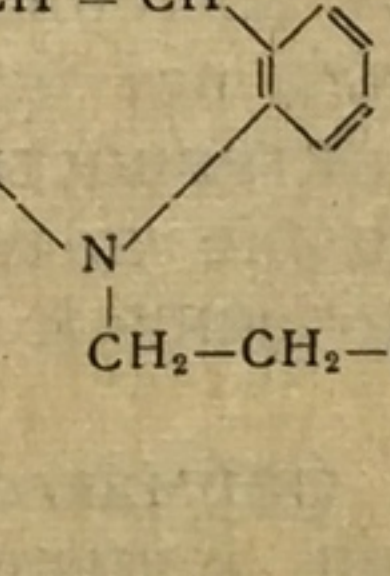
Как установлено в сравнительных клинических исследованиях [15, 21, 30, 33, 45], имипрамин и наиболее близкие к нему по фармакологической и терапевтической характеристике деметилимипрамин (ДМИ), нортриптилин и амитриптилин — самые эффективные из современных антидепрессантов. Важным преимуществом препаратов группы имипрамина перед ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) является их значительно меньшая токсичность.

К настоящему времени в литературе сообщено о фармакологической активности нескольких десятков препаратов из группы имипрамина (литературу см. в обзоре 3). Эти препараты исследованы с неодинаковой полнотой и фармакологически (особенно в отношении их влияния на поведение животных), и, что еще важнее, клинически у больных с депрессивными состояниями. Новейшие препараты прошли лишь первичное фармакологическое испытание, и еще не накопилось достаточного материала об их влиянии на психику человека. Поэтому пока невозможно обобщать и сопоставлять материалы о большинстве новых препаратов. Однако, поскольку почти все исследованные соединения обнаруживают фармакологическую активность, принципиально однозначную с активностью имипрамина, можно дать общую характеристику этой группы антидепрессантов рассмотрением фармакологии «эталона» группы — имипрамина.

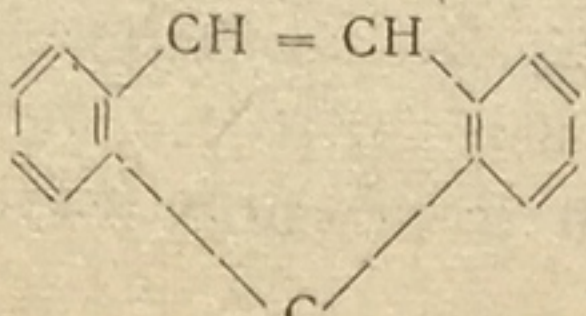
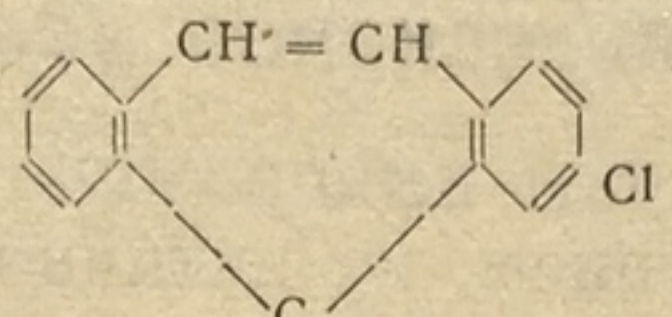
Литературные данные о фармакологии имипрамина и близких к нему препаратов, включающие материал об их химических превра-

Антидепрессанты группы имипрамина

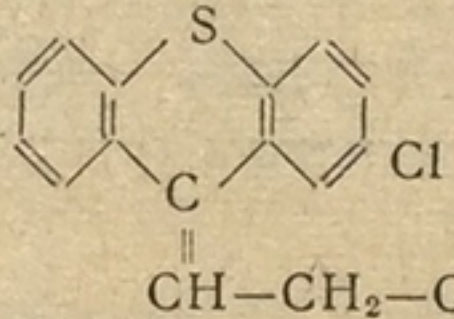
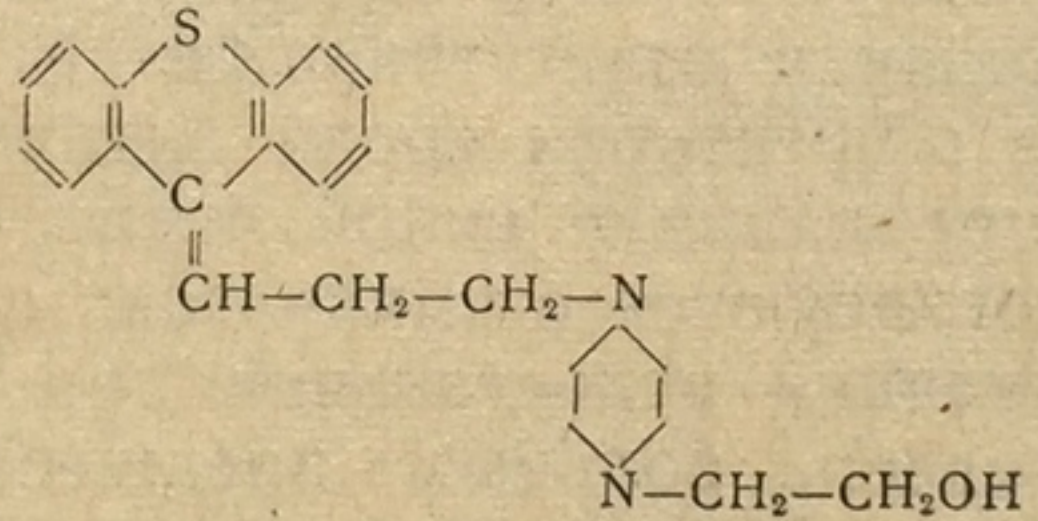
Таблица 1

Наименование	Химическая формула	№ источника (см. список литературы) с информа- цией о фар- макологии препарата
Производные иминодибензила		
Имипрамин (имизин, тофранил, мелипрамин)		1, 3, 46
Деметилимипрамин (ДМИ, дезипрамин, пертофран)		3, 31
Тримеопримин (RP 7162, сюрмонтил)		48
Пропазепин (ЧССР) — производное гомоакридана		42
Производные дибензциклогептадиена		
Амитриптилин (элавил, триптизол, лароксил, саротен)		54
Нортриптилин		47
Хлоргептадиен (ЧССР)		[43]
Протиаден (ЧССР)		55
Производные иминостильбена и дибензциклогептатриена		
Инсидон		3

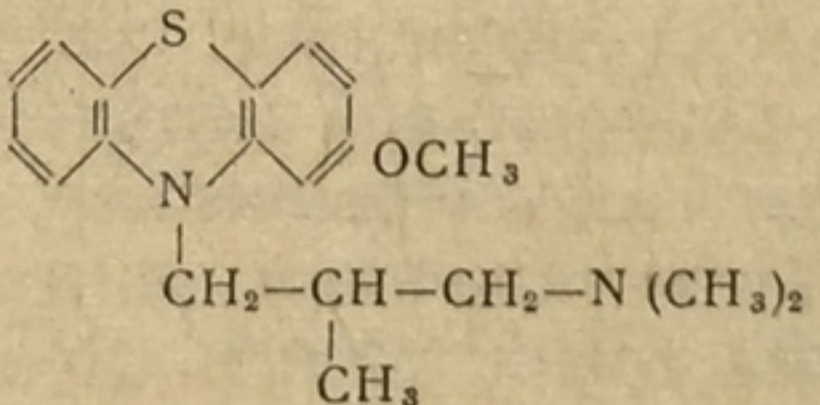
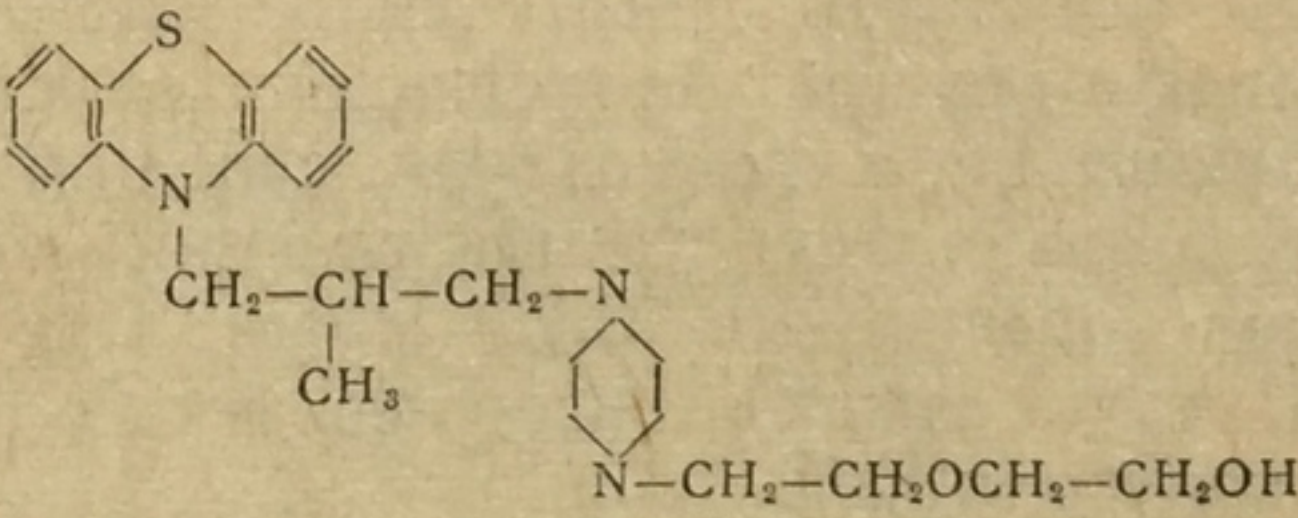
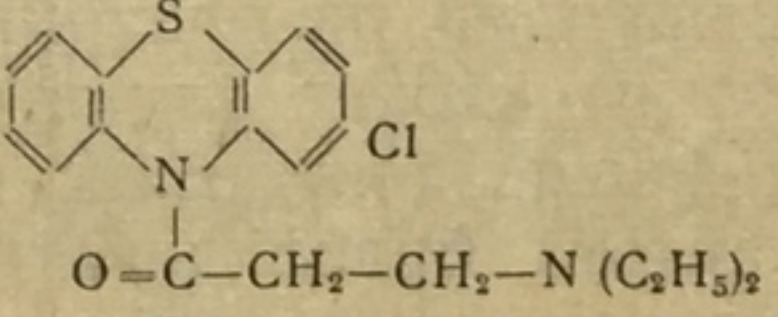
Продолжение табл. 1

Наименование	Химическая формула	№ источника (см. список литературы) с информа- цией о фар- макологии препарата
Прогептатриен (ЧССР)		43
Хлорпрогептатриен (ЧССР)		43

Производные тиоксантена

Хлорпротиксен (труксал, тарактан)		25
Клопентиксол (сординол)		19

Производные фенотиазина

Левомепромазин (нозинан)		28
Диксиразин (эзукос)		10
Хлорацизин (СССР)		12

щениях в организме, о роли отдельных метаболитов, о влиянии на адрен-, холин- и серотонинергические системы мозга, подробно представлены в обзорной литературе [1, 3, 46, 54]. Особенности психической депрессии — как объекта лекарственной терапии — проанализированы в одном из обзоров [3]. В соответствии с тематической направленностью настоящего сборника мы ограничимся рассмотрением двух вопросов: 1) о соотношениях между фармакологической активностью и клинической эффективностью антидепрессантов и 2) о методике испытания препаратов группы имипрамина на животных (ранее эти вопросы кратко отражались соответственно в [5] и [6]). Методика испытания антидепрессантов у человека изложена в обзоре Ю. Л. Нуллера в этом сборнике.

СООТНОШЕНИЕ МЕЖДУ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ И АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ

Антидепрессанты группы имипрамина не обладают специфическим фармакологическим действием, их активность складывается из совокупности эффектов, присущих различным классам лекарств: 1) адренопозитивного, 2) холинонегативного, 3) противорезерпинового, 4) слабого транквилизирующего. Каждый из этих эффектов у антидепрессантов слабее, чем у типичных препаратов других классов. Адренопозитивный эффект, например, слабее, чем у симпатомиметических стимуляторов риталина и фенамина. Холинолитический эффект, как центральный, так и периферический, слабее, чем у скополамина, атропина и амизила. По силе транквилизирующего действия антидепрессанты уступают производным фенотиазина (аминазину и др.) и бутирофенона (галоперидолу и др.).

Приведенные сопоставления показывают, что ни один из эффектов не может быть признан ответственным за антидепрессивное действие. Ни для одного из эффектов и среди антидепрессантов не установлена положительная корреляция с силой антидепрессивного действия. Эти выводы хорошо согласуются с клиническими данными о том, что адренергическая стимуляция недостаточна для влияния на сниженное настроение. Так, введение больным предшественника норадреналина — диоксифенилаланина (ДОФА) на фоне ингибитора МАО не сказывалось на настроении и потому не давало клинического улучшения [32, 35], хотя и сочеталось с повышением уровня катехоламинов [35] и с увеличением двигательной активности больных. Вероятно, адренергическая стимуляция имеет более непосредственное отношение к общей (неспецифической) возбудимости центральной нервной системы, чем к настроению.

Излишне сильная адренергическая стимуляция (например, фенамином) чревата даже ухудшением состояния в силу двигательного возбуждения, углубления тоски, вплоть до суицидных попыток.

Не удастся устранить депрессивное состояние и усилением процессов, связанных с другим биологически важным моноамином — серотином. Появившееся в литературе сенсационное сообщение о том, что однократным введением предшественника серотонина — 5-окситриптофана на фоне торможения МАО можно снять депрессию [36], было вскоре опровергнуто самими авторами после использования надлежащих приемов контроля [37].

В то время как ни один из названных выше фармакологических эффектов сам по себе не может служить ориентиром в предсказании того, где (при какой форме депрессии) и как (сильнее или слабее известных антидепрессантов) будет действовать новый препарат в клинике, соотношение отдельных эффектов помогает в пред-

сказ
санта
Наиб
ставл
ского
препа
тивнос

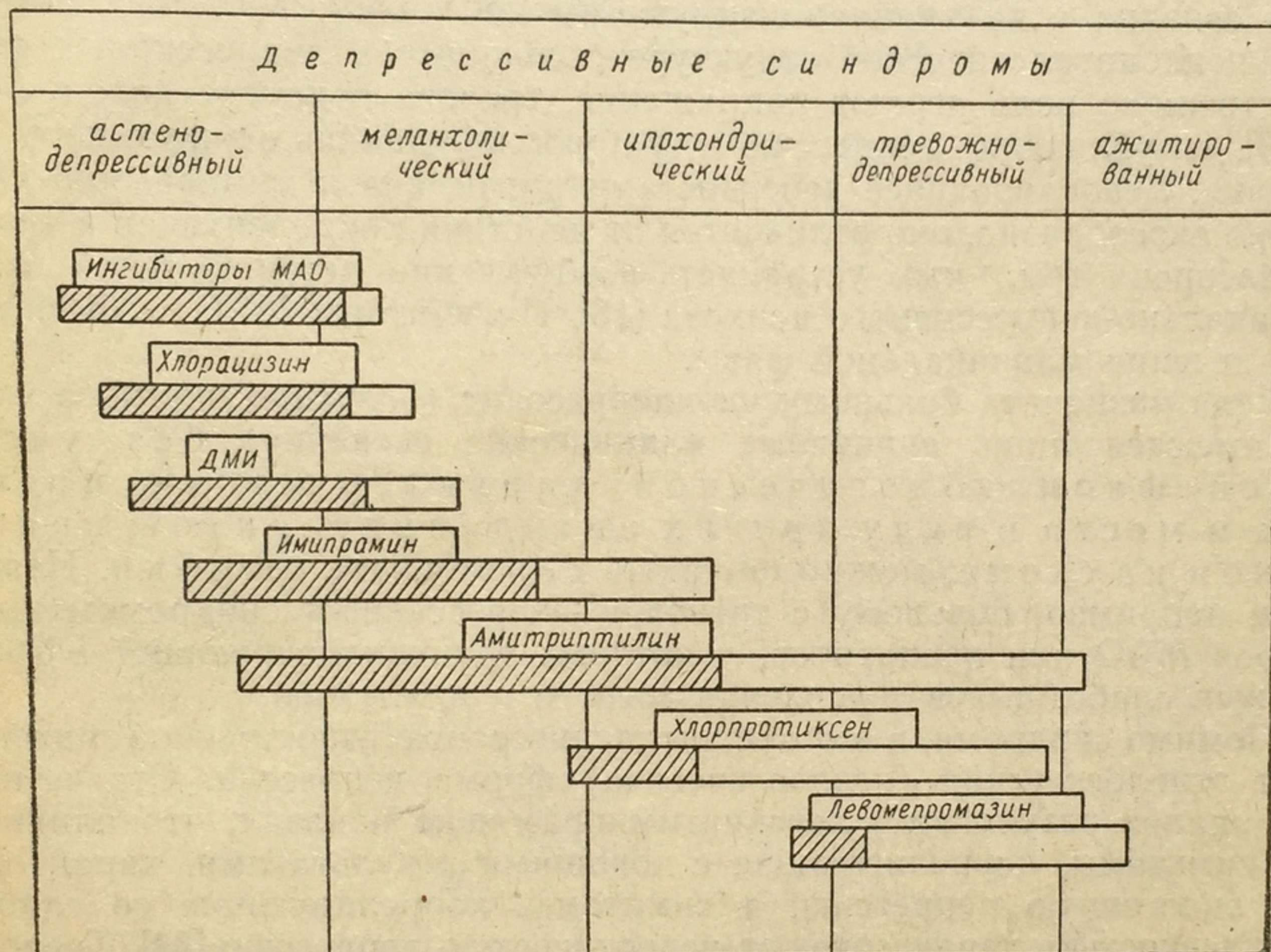
На
незаштри
макологи

Пр
реактивна
с различн
схеме [4].
лизирующ
Кильхоль
ческой эф
теристики.

На с
уменьшен
тического
лизирующ
эффектив
нарастаю
в ряду ра
у этого б
сообщени
20, 33].

сказании клинической активности и в правильном выборе антидепрессанта на основании его краткой фармакологической характеристики. Наиболее полезную информацию в этом отношении предоставляет сопоставление центральных адреносенсибилизирующего (психоаналептического) и адренолитического (транквилизирующего) эффектов у каждого препарата [4]. Связь между соотношением этих двух эффектов и эффективностью антидепрессанта представлена на схеме.

Схема соотношения между фармакологической активностью и клинической эффективностью антидепрессантов [по 4 с изменениями]



На схеме: заштрихованная часть — адренопозитивный (психоаналептический), незаштрихованная часть — адренонегативный (транквилизирующий) компоненты фармакологической активности антидепрессантов.

Примечание. Связь между этиологической формой депрессии (эндогенная, реактивная и невротическая, инволюционная и т. д.) и эффективностью препаратов с различной фармакологической характеристикой отражена в ранее опубликованной схеме [4]. В аналогичном порядке (уменьшения стимулирующего и нарастания транквилизирующего компонентов) расположены антидепрессанты на схеме, предложенной Кильхольцем с соавторами [33]. Эта схема, однако, не содержит материала о клинической эффективности антидепрессантов в зависимости от их фармакологической характеристики.

На схеме антидепрессанты расположены слева направо в порядке уменьшения у них адреносенсибилизирующего и нарастания адренолитического действия (или соответственно психоаналептического и транквилизирующего). Синдромы, при которых антидепрессанты наиболее эффективны, расположились соответственно так, что слева направо нарастают элементы напряжения, тревоги, ажитации. Чем «левее» в ряду расположен синдром, тем более «левый» антидепрессант будет у этого больного лучшим, и наоборот. Клиническая литература богата сообщениями, подтверждающими это простейшее «правило» [8, 17, 20, 33].

Особенно важным для предсказания клинической эффективности представляется транквилизирующее действие препаратов, которое выявляется на животных при использовании больших доз (10—33% ЛД₅₀). Чем сильнее это действие, тем более широким спектром применения обладает антидепрессант. Это обстоятельство подчеркивает Баттегай [20] в связи с анализом сравнительной эффективности имипрамина и ДМИ. Имипрамин и амитриптилин, обладающие более сильным транквилизирующим действием по сравнению с ДМИ, имеют более широкий спектр действия, в то время как эффективность ДМИ ограничена рамками заторможенных депрессий. Антидепрессивная активность препаратов связана с их транквилизирующим действием, вероятно, потому, что в психопатологической структуре большинства депрессивных форм существенную роль играют напряжение, тревога и другие явления [22, 23, 39], углубляющие депрессию и требующие транквилизирующего воздействия. Успокаивающее действие амитриптилина и имипрамина качественно своеобразно, оно отличается от действия нейролептиков и транквилизаторов тем, что устраняет возбуждение маниакальной фазы маниакально-депрессивного психоза [16]. Ингибиторы МАО неэффективны в лечении маниакальной фазы.

Если назначить больному антидепрессант (особенно новый, о котором имеются лишь единичные клинические сведения) без учета общей фармакологической характеристики препарата и места в ряду других антидепрессантов, приведенном на схеме, можно допустить серьезные ошибки. Назначение, например, больному с тревожно-депрессивным синдромом ингибиторов МАО или препаратов, у которых транквилизирующий эффект выражен слабо, вызовет усиление тревоги и агитацию.

Помимо синдрома, в выборе антидепрессанта существенное значение имеет этиологическая (нозологическая) форма депрессии. Статистический анализ результатов лечения имипрамином показал, что клинические симптомы, коррелирующие с хорошими результатами, характеризуют эндогенную депрессию, а симптомы, коррелирующие со слабой эффективностью, характеризуют невротическую депрессию [34]. Тревожно-депрессивный синдром при невротической и эндогенной депрессии требует разных препаратов: в первом случае достаточно зачастую успокаивающего действия мепробамата или либрия, во втором — наряду с транквилизирующим требуется и тимолептическое действие (сочетание нозинана с имипрамином или амитриптилином). Наилучший выбор антидепрессанта обеспечивается, разумеется, полнотой и глубиной анализа всей клинической картины у конкретного больного.

Разнообразие феноменологических и этиологических форм депрессий столь велико, что почти исключает вероятность нахождения единственного универсального антидепрессанта. Наибольшим приближением к такому антидепрессанту являются препараты с отчетливым транквилизирующим эффектом (амитриптилин, имипрамин), который необходим для лечения большинства форм депрессий [3, 20].

МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА ЖИВОТНЫХ

Выбор объекта. Индивидуальные различия между особями одного вида в реакциях на антидепрессанты довольно значительны при оценке как поведения [3], так даже и столь простых реакций, как адреносенсибилизирующий эффект в острых опытах на наркотизированных кошках (см. статью автора в настоящем сборнике). Различия во влиянии имипрамина на поведение могут быть обусловлены, помимо

других причин, неодинаковой скоростью химических превращений препарата в организме самцов и самок [3]. Среди животных одного пола важное значение имеет уровень возбудимости центральной нервной системы. У нормальных лабораторных животных, как и у психически здоровых людей, имипрамин и препараты его группы либо не изменяют поведения, либо проявляют слабое аминазиноподобное действие. Стимулирующее же воздействие имипрамина на поведение проявляется на фоне сниженной возбудимости.

Предварительный отбор интактных заторможенных крыс по интенсивности их ориентировочной активности (количества вставаний) дал возможность выявить стимулирующий, или, условно, «антидепрессивный», эффект имипрамина, не обнаруживаемый у животных, взятых в опыт без отбора [49, 50].

В наших опытах хроническое введение имипрамина мышам с наиболее низкой ориентировочной активностью (отобранным после повторных определений у них двигательной активности в «клапанной дорожке» — описание ее см. в [4]) повышало к 12—15-му дню ориентировочную активность, в то время как у «осредненной» группы мышей изменения активности не зарегистрированы. У крыс, не подвергнутых отбору, в условиях многочасовой регистрации двигательной активности имипрамин и ДМИ повышают активность в дневное время, когда она снижена, но не ночью, когда она у крыс и других грызунов повышена [18].

Линейные различия у животных одного вида отмечены у крыс и мышей. Извращение седативного эффекта резерпина под влиянием ДМИ наблюдается у крыс линий Спраг—Долей и Хольцман, но не Осборн—Мендель и НИЗ-черная [53]. Мы наблюдали, что имипрамин и ДМИ неодинаково влияют на ориентировочную двигательную активность и фенаминовое возбуждение у разных линий мышей (неопубликованные данные). Линейные различия у мышей можно предположительно объяснить на основании наших предварительных данных тем, что испытанные линии (BALB, C₅₇Bl и C₅₇Br) обладают разным уровнем возбудимости центральной нервной системы и разной интенсивностью повышения этого уровня под влиянием сгруппирования мышей на ограниченном пространстве камеры прибора. Приведенные примеры показывают, что с целью приближения фармакологического эксперимента к клиническим условиям целесообразно исследовать антидепрессанты группы имипрамина не на обычных, а на заторможенных животных. Генетически обусловленная заторможенность представляется наиболее перспективной для моделирования депрессивных состояний у животных. Вполне допустимо, что для создания «моделей» депрессии потребуются специальное разведение животных со стойкой заторможенностью, подобно тому, как для целей экспериментальной онкологии и химиотерапии опухолей разводят особые линии мышей и крыс, высокочувствительных к перевиваемым опухолям.

Видовые различия зарегистрированы уже в ранних работах по фармакологии имипрамина и других антидепрессантов [1]. Различия между столь близкими видами лабораторных животных, как крысы и мыши, объясняются в значительной мере неодинаковой скоростью отдельных этапов химических превращений имипрамина и ДМИ. Если у крыс имипрамин сравнительно быстро деметируется, а образующийся ДМИ подвергается дальнейшему деметилированию довольно медленно (время «полураспада» этих двух препаратов соответственно 2,5 и 9 ч), то у мышей оба этапа деметилирования протекают одинаково быстро (время «полураспада» 50 мин), что приводит к накоплению ДМИ в тканях крыс, но не мышей [31]. У кроликов ДМИ деметили-

руется с большей скоростью, чем имипрамин, вследствие чего у них, как и у мышей, ДМИ не накапливается [31]. Поэтому антагонизм имипрамина и ДМИ с резерпином, который зависит, согласно работам Броди и его сотрудников [52, 53], от уровня ДМИ в головном мозгу, отчетливо выражен у крыс и значительно слабее у мышей и кроликов. У человека метаболизм имипрамина наиболее близок к метаболизму у крыс. Возможно, что и наблюдавшиеся нами [4] различия между крысами и мышами, состоящие в том, что у крыс транквилизирующее действие больших доз имипрамина выражено значительно меньше, чем у мышей, обусловлено в какой-то мере различиями в метаболизме имипрамина у этих видов.

Видовые различия всех фармакологических эффектов имипрамина и ДМИ не могут быть, разумеется, объяснены только различиями в метаболизме препаратов, так как на эти эффекты влияют многочисленные факторы, неодинаковые у разных видов. Например, у кошек, несмотря на медленное превращение ДМИ и поэтому его длительную задержку в тканях, антагонизм с резерпином слабый вследствие того, что норадреналин освобождается в мозгу под влиянием резерпина медленнее, чем у других животных, а для антагонизма требуется достаточно высокая концентрация свободного норадреналина [53].

Адреносенсибилизирующий эффект имипрамина в острых опытах в условиях наркоза, как сообщалось в работе из нашей лаборатории [7], отмечен на кошках и не выявлен на кроликах и на лягушках (у лягушек наркоз не применялся) — объектах, на которых многократно наблюдали адреносенсибилизирующий эффект кокаина. Совсем недавно появилось сообщение, что имипрамин усиливает прессорные эффекты адреналина и норадреналина, но у бодрствующих и спинальных кроликов [41]. Противоречивость последнего и наших наблюдений требует специального исследования роли наркотика (в наших опытах нембутала) как фактора методики, который может влиять на адреносенсибилизирующий эффект не центральным, а периферическим путем, поскольку выключение головного мозга у спинальных кошек не препятствует проявлению адреносенсибилизирующего эффекта.

Накопившиеся к настоящему времени факты об индивидуальных, линейных и видовых различиях в эффектах имипрамина и ДМИ у лабораторных животных подчеркивают, что обязательное условие сопоставления собственных и литературных данных — это учет всех известных характеристик биологического объекта экспериментов. Эти различия еще раз напоминают, как осторожно и вдумчиво надо использовать экспериментальные данные, полученные на животных, для интерпретации сходных явлений у человека — даже в столь «вещественной сфере», как метаболизм лекарств [24].

Выбор дозы. Этот вопрос рассмотрен на примере имипрамина в обзоре [1]. Основной практический вывод для психофармаколога-экспериментатора сводится к тому, что при испытании препаратов группы имипрамина необходимо оценивать их фармакологическую активность в широком диапазоне дозировок — от 0,1 до 33—40% их ЛД₅₀.

Наиболее значимые для предсказания антидепрессивной активности данные можно получить (особенно на мышах) в двух зонах дозировки: 1% (0,1—3%) и 33% (25—40%) ЛД₅₀ каждого препарата. Если в зоне малых доз удастся выявить центральный [7, 38] и периферический [1] адреносенсибилизирующий, противонаркотический [2] и другие эффекты стимулирующего характера, то в зоне больших доз проявляется транквилизирующее действие [1], знание которого необходимо, как отмечено выше, для предсказания спектра эффективности антидепрессанта.

Названный выбор доз необычен для большинства разделов фармакологии, где вполне обоснованно ограничиться использованием нескольких близких друг другу надпороговых доз. В экспериментальном исследовании антидепрессантов применение нескольких, даже относительно высоких, доз (5—10% ЛД₅₀) может вовсе не выявить никакой фармакологической активности, что особенно вероятно в опытах на мышах. Произвольно выбранная доза может находиться в так называемой «индифферентной зоне», где не проявляются воздействия ни на стимулирующие эффекты фенамина, ни на наркотический эффект гексенала и этанола, ни на локомоцию, ни на температуру тела [1, 2, 38]. Сопоставление эффектов малых и больших доз у разных препаратов необходимо для предсказания их сравнительной активности в качестве антидепрессантов (см. выше).

Повторность введения. В последние 1—2 года внимание фармакологов сконцентрировалось на расхождении между процедурами исследования лекарств в эксперименте на животных и практического применения в клинике.

Как было подчеркнуто на последнем Международном фармакологическом конгрессе в Праге в 1963 г. [56], в эксперименте сохраняется почти исключительно однократное (острое) введение препаратов, в то время как клиника все больше переходит к многократным введениям в течение длительного срока (месяцами и годами). Несомненно, что хроническое применение лекарств может приводить к таким эффектам, которые отсутствуют при однократном применении. Для антидепрессантов несоответствие между экспериментальными и клиническими способами применения препаратов представляет собой совершенно конкретно объяснимый недостаток.

Общеизвестно, что антидепрессанты при однократном введении не влияют на психическое состояние больного и эффективны только в результате хронического применения. При эндогенной депрессии первые признаки улучшения появляются даже у самых быстродействующих антидепрессантов (ДМИ, паргилин) через 5—7 дней от начала лечения. Для полного терапевтического эффекта необходимо ежедневное введение препарата в течение нескольких недель.

Мы не знаем еще, чем достигается антидепрессивный эффект препаратов группы имипрамина, — поддержанием необходимой концентрации антидепрессанта (или и его метаболитов) в крови и мозгу (эффект вещества) либо сдвигами в биохимических и физиологических процессах организма в ответ на длительное воздействие антидепрессанта (реакция организма), когда его присутствие в тканях не является обязательным. Для антидепрессантов группы имипрамина (учитывая их быстрое исчезновение из крови и тканей у людей и отсутствие корреляции между концентрацией препаратов в крови и терапевтическим эффектом [3]) более вероятно второе объяснение. Среди психотропных препаратов есть такие, которые быстро выводятся из организма и оказывают свое воздействие на функции мозга благодаря вызываемым ими длительным сдвигам в обмене моноаминов. Так, резерпин оказывает седативное действие путем снижения запасов серотонина и норадреналина в мозгу, а ингибиторы МАО тормозят фермент на длительный срок, значительно превышающий время нахождения ингибиторов в тканях, и приводят к повышению содержания норадреналина и серотонина в мозгу.

Хотя необходимость исследования антидепрессантов в хронических опытах очевидна, до настоящего времени лишь единичные работы выполнены с соблюдением этого условия.

Пятидневное введение кошкам имипрамина приводит к активации МАО мозга *, в то время как его однократная доза не изменяет активности фермента [11]. Нами ранее было обнаружено, что хроническое введение имипрамина мышам, отобранным в опыт по критерию наименьшей двигательной активности, повышало ориентировочную деятельность, чего не происходило после однократного введения использованной дозы (5 мг/кг).

Чтобы сравнить фармакологический эффект острого и хронического применения антидепрессантов группы имипрамина, мы выбрали в качестве критерия антагонизм этих препаратов с резерпином. Синдром резерпинового отравления у животных, состоящий из торможения движений и характерных вегетативных симптомов (птоз, диарея, гипотермия), широко используется в качестве так называемой «резерпиновой модели депрессии» для оценки антидепрессантов на животных. Внедрению «резерпинового теста» в фармакологический эксперимент во многом способствовало отмеченное многими психиатрами [27] большое сходство симптоматики резерпиновой и эндогенной депрессий. Ранее опубликовано [3, 6] критическое рассмотрение резерпинового синдрома у животных и заключение, что он не может расцениваться как «модель депрессии» человека и тест для выявления новых антидепрессантов.

Основной недостаток «резерпинового теста» — неспецифичность. Антагонизмом с резерпином обладают холинолитики, в том числе периферические (см. ниже), нейролептик промазин [46], периферические адренолитики [14]. Тем не менее сохраняет силу и тот факт, что все известные антидепрессанты обладают и противорезерпиновым эффектом как у животных, так и у человека. Поэтому, сознавая неполноценность резерпинового синдрома как теста для отбора антидепрессантов, мы решили все же сравнить эффекты одно- и многократной дозы антидепрессантов по исследованному нами ранее их противорезерпиновому действию у мышей.

В работах Броди с сотрудниками [52, 53] было установлено, что в острых опытах антагонизм имипрамина и ДМИ с резерпином коррелирует с содержанием ДМИ в мозгу. Когда концентрация ДМИ в мозгу снижается ниже критического уровня, антагонизм не наблюдается. Как сказано выше, у мышей, в отличие от крыс и человека, не происходит длительного накопления ДМИ в тканях при однократном введении имипрамина или ДМИ.

Приведенные выше (стр. 37) данные о скорости превращения имипрамина в организме делают маловероятным накопление необходимых для антагонизма с резерпином количеств ДМИ в мозгу мышей, когда ежедневные инъекции следуют с интервалами в 20—24 ч, в течение которых ДМИ успевает полностью выделиться из организма. По намеченному плану резерпин предполагалось вводить на 10-й день опыта через 20—22 ч после девятой (последней) инъекции антидепрессантов (см. табл. 2), т. е. тогда, когда в организме мыши уже не остается ДМИ, а потому и не может, казалось бы, существовать антагонизм с резерпином.

Постановка такого опыта была бы заведомо бессмысленной, если бы не два обстоятельства, которые говорят о вероятности антагонизма с резерпином в запланированных хронических опытах.

* В табл. 2 этой работы [11] указано на основании расчета доверительных границ, что активация МАО недостоверна, однако использование уже после опубликования статьи другого статистического критерия (t по таблице Стьюдента) показало достоверность активации ($p < 0,05$).

Пер
ниях, след
достаточно
В то
ханизм пр
только п
антидепре
тов вызыв
эффектам
результат
(см. табл
Итак,
няты для
кратных
у мышей,
ний. Резу

Влияни

Группы мыш

№	количество животных в группе
1	8
2	7
3	8
4	9
5	9
6	7

* 8 дне
резерпина ч
Последнюю,
пина). Подч
В контрольн
няло его эф

Табл.
в дозах, о
не против
обладавши
зерпином,
атропин б
выводилас
ствие чего
Отрица
сделать не

Первое — допустима кумуляция ДМИ при повторных введениях, следовательно, и наличие на 10-й день в тканях его концентрации, достаточной для противорезерпинового действия.

Второе — допустим и другой (помимо антагонизма веществ) механизм противорезерпинового действия, который может существовать только при хроническом и отсутствовать при однократном введении антидепрессантов. Возможно, что хроническое введение антидепрессантов вызывает в организме такие изменения, которые противодействуют эффектам резерпина. Правомерность второго допущения доказывается результатами опытов с хроническим введением мышам нейролептиков (см. табл. 3).

Итак, опыты с хроническим введением антидепрессантов предприняты для ответа на вопрос, существуют ли различия во влиянии однократных и многократных доз антидепрессантов на эффекты резерпина у мышей, и тем самым для проверки двух названных выше предположений. Результаты опытов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние хронического введения (9 дней) антидепрессантов на эффекты резерпина у мышей

Группы мышей		Препарат		Эффекты резерпина (1 мг/кг, в/б) через 3 ч		
№	количество животных в группе	название	суточная доза в/б (мг/кг)	гипотермия $-\Delta t^{\circ}C$	птоз, баллы	торможение локомоции, количество заторможенных мышей
1	8	Дистил. вода (контроль)	—	$2,72 \pm 0,39$	$3,5 \pm 0,36$	5
2	7	Дистил. вода + ДМИ * (контроль)	25	$2,15 \pm 0,22$	$3,0 \pm 0,22$	6
3	8	Имипрамин	25	$2,97 \pm 0,3$	$2,87 \pm 0,24$	4
4	9	ДМИ	25	$2,72 \pm 0,36$	$3,11 \pm 0,17$	9
5	9	Амитриптилин	10	$1,88 \pm 0,48$	$2,88 \pm 0,2$	8
6	7	Атропин	25	$1,44 \pm 0,26$	$2,0 \pm 0,22$	0

* 8 дней вводили дистиллированную воду, на девятый день — ДМИ. Эффект резерпина через 2, 3 и 23 ч после его введения был одинаковым во всех группах. Последнюю, девятую, инъекцию делали накануне опыта (за 22 ч до введения резерпина). Подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0,05$). В контрольном опыте введение антидепрессантов за 22 ч до резерпина не изменяло его эффектов.

Табл. 2 показывает, что хроническое введение антидепрессантов в дозах, оптимальных для антагонизма с резерпином в острых опытах, не противодействует эффектам резерпина. Единственным препаратом, обладавшим в хроническом опыте, как и в остром, антагонизмом с резерпином, оказался атропин. Это обусловлено скорее всего тем, что атропин был применен в очень большой дозе, которая лишь частично выводилась через 24 ч (к моменту каждой очередной инъекции), вследствие чего происходила кумуляция атропина в организме.

Отрицательный результат опытов с антидепрессантами позволяет сделать несколько заключений.

Во-первых, испытанные антидепрессанты не вызывают у мышей ни кумуляции вещества, ни кумуляции эффекта, что согласуется с литературными данными в отношении кроликов [26].

Во-вторых, хроническое введение антидепрессантов не приводит у мышей к возникновению биохимических и физиологических сдвигов, направленных против механизма резерпинового эффекта.

В-третьих, резерпиновый синдром у мышей не может рассматриваться как «модель депрессии», поскольку антидепрессанты обладают антагонизмом с резерпином в условиях однократного введения, т. е. так как они неэффективны в клинике, и не оказывают противорезерпинового действия при хроническом введении — способе, который эффективен в клинике.

Можно предположить, что фармакологические эффекты хронического введения антидепрессантов группы имипрамина у человека и, возможно, у животных иные по своей природе, чем те, которые определяют антагонизм с резерпином в остром опыте. Поэтому вероятно, что, исследуя антидепрессанты на фоне резерпина или в других острых опытах, мы изучаем не те изменения в организме, которые происходят в процессе развития антидепрессивного эффекта в клинике в результате многократного введения препаратов.

Сделанное предположение должно быть проверено на других видах животных, и прежде всего на крысах, у которых химические превращения имипрамина и ДМИ наиболее близки к происходящим у человека [31]. Серьезным недостатком опытов, результаты которых представлены в табл. 2, является то, что они выполнены только на мышах — виде, который значительно отличается от человека по превращениям имипрамина.

Если недостаток объекта (мыши) ставит под сомнение универсальность первого заключения (об отсутствии кумуляции вещества и кумуляции эффекта), то второе заключение (о сдвигах в организме) представляется на основании данных следующей серии опытов (табл. 3) верным и для других видов животных. В условиях, аналогичных тем, которые имелись в хронических опытах с антидепрессантами, мышам вводили нейролептики — аминазин, стелазин и галоанизон, оказывающие при однократном введении сильное адрено(симпато)-литическое действие и не обладающие, как выяснено в наших специальных опытах, антагонизмом с резерпином. 9-дневное введение нейролептиков приводило к достоверному ослаблению гипотермического эффекта резерпина (см. табл. 3). Определение ориентировочной двигательной активности мышей перед введением резерпина показало, что у контрольных мышей и у группы, получавшей аминазин, активность не отличается от исходной (зарегистрированной в первый день опыта до введения начальной дозы), а у мышей, получавших стелазин или галоанизон, активность достоверно выше.

Для объяснения полученного факта необходимо прежде всего сопоставить его с наблюдениями Н. Б. Поляковой [9] об активации локомоции и агрессивности у мышей под влиянием хронического введения стелазина и данными Е. Л. Щелкунова [13] об удлинении «фенаминовых стереотипов» и повышении содержания норадреналина в мозгу у крыс после хронического введения нейролептиков. Е. Л. Щелкунов [13] объяснил свои данные адаптационным повышением тонуса центральных адренергических структур в ответ на длительное воздействие нейролептиков (адренолитиков в остром опыте). Наши данные и наблюдения Н. Б. Поляковой также могут иметь в основе этот механизм. Для объяснения наших хронических опытов с антидепрессантами важно, что изме-

Влияни

Количество мышей в группе	
10	Ди
9	Ди
10	Ам
10	Ст
10	Гал

П
заторм

*
**

трольно
эффект

нения
у мыш
возник
из-за т
Ро
вотных
хронич
активн

В

Физиоло
твор
Имипрам

* С
** С
за 10 ми
производ

Таблица 3

Влияние хронического введения (9 дней) нейролептиков на эффекты резерпина у мышей

Количество мышей в группе	Препарат		Эффекты резерпина (1 мг/кг, в/б)				
			Через 3 ч			Через 23 ч	
	название	суточная доза в/б, мг/кг	гипотермия — Δt °C	птоз, баллы	торможе- ние локо- моции ***	гипотермия — Δt °C	птоз, баллы
10	Дистил. вода (кон- троль)	—	$3,92 \pm 0,41$	$3,1 \pm 0,28$	8	$11,1 \pm 1,1$	4,0
9	Дистил. вода + аминазин (кон- троль) **** . . .	2	$2,9 \pm 0,24$	$2,8 \pm 0,28$	5	$15,1 \pm 0,8$	4,0
10	Аминазин	1* и 2**	$2,74 \pm 0,36$	$3,5 \pm 0,24$	8	$11,7 \pm 0,95$	$3,7 \pm 0,2$
10	Стелазин	0,25 и 0,5	$2,56 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,53$	5	$5,9 \pm 0,7$	$3,1 \pm 0,2$
10	Галоанизон	1 и 2	$2,46 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,65$	6	$13,3 \pm 0,9$	4,0

Примечание. Через 23 ч после введения резерпина локомоция полностью заторможена во всех группах.

* Первые 4 дня.

** Последующие 5 дней.

*** Количество заторможенных мышей.

**** 8 дней вводили дистиллированную воду, на 9-й день — аминазин. В контрольном опыте введение нейролептиков за 22 ч до резерпина не изменяло его эффектов.

нения в организме под влиянием нейролептиков качественно одинаковы у мышей и крыс, поэтому маловероятно, что, если бы сходные сдвиги возникали и вследствие введения антидепрессантов, мы пропустили их из-за того, что работали только на мышах.

Роль повторности инъекций при изучении антидепрессантов на животных исследована также на крысах в опытах, посвященных влиянию хронического введения имипрамина на ориентировочную двигательную активность (табл. 4).

Таблица 4

Влияние хронического введения (10 дней) имипрамина на угасание ориентировочной двигательной активности крыс линии Вистар

Препарат		Количе- ство крыс- самцов	Угасание в процентах к исходным данным	
название	суточная доза в/б, мг/кг		вертикального компо- нента ориентиро- вочной реакции *	локомоции **
Физиологический рас- твор	1 мл/кг	9	$82,4 \pm 6,9$	$68,7 \pm 17,5$
Имипрамин	10	9	$51,5 \pm 11,5$	$62,2 \pm 14,9$

* Оценивали по числу вставаний крысы в первые 2 мин пребывания в камере.

** Оценивали по абсолютным показаниям счетчика электронного интегратора за 10 мин пребывания каждой крысы в камере. Последняя инъекция имипрамина производилась за 22 ч до опыта.

Табл. 4 показывает, что у крыс под влиянием 10-дневного введения имипрамина в дозе 10 мг/кг (которая не влияет на поведение в остром опыте) ослабевает угасание ориентировочной реакции (частоты вставаний), вызванное, вероятно, приручением. В данном примере внутреннее торможение в головном мозгу, лежащее в основе угасания, служит, наверно, тем фоном, без которого не может проявиться «антидепрессивное» действие имипрамина.

Тест антагонизма с резерпином. Ранее нами сообщен экспериментальный материал и сделано обобщение литературных и собственных данных [1, 6], что антагонизм антидепрессантов и резерпина у мышей проявляется только в вегетативной сфере (по тестам гипотермии, птоза и диареи) и почти никогда не обнаруживается в области седативного действия (по тестам торможения двигательной активности, защиты от групповой токсичности фенамина, мышечного тонуса и др.). Антагонизм антидепрессантов группы имипрамина с резерпином и на крысах чаще оценивают по тестам птоза и гипотермии, где противорезерпиновое действие проявляется отчетливее, чем в отношении двигательной заторможенности.

Птоз и гипотермия, как и саливация, диарея и брадикардия, — все эти симптомы резерпинового отравления так типичны для возбуждения парасимпатического отдела нервной системы, что мы решили оценить по этим тестам прежде всего холинолитики. Были выбраны холинолитики как преимущественно центрального (амизил, пентафен), так и периферического (йодметилаты амизила и пентафена) действия. В одних опытах, при одинаковых условиях холинолитики сравнивались с антидепрессантами и между собой. Результаты опытов приведены в табл. 5.

Таблица 5
Противорезерпиновое действие антидепрессантов, центральных и периферических холинолитиков

Препарат		Эффекты резерпина (1 мг/кг, в/б) через 3 ч после его введения	
через 2 ч после резерпина	доза в/б (мг/кг)	Гипотермия $-\Delta t^{\circ}$	Птоз, баллы
Дистил. вода	—	$3,8 \pm 0,45$	$3,7 \pm 0,32$
Имипрамин	20	$3,3 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,55$
ДМИ	20	$2,9 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,14$
Амизил	20	$1,9 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,3$
Пентафен	20	$2,4 \pm 0,17$	$1,6 \pm 0,63$
Дистил. вода	—	$4,2 \pm 0,26$	$3,8 \pm 1,6$
Пентафен	20	$3,3 \pm 0,3$	$3,3 \pm 1,3$
Йодметилат пентафена	20	$2,7 \pm 0,33$	$3,5 \pm 1,1$
Амизил	10	$3,0 \pm 0,34$	$3,8 \pm 1,6$
Йодметилат амизила	10	$2,3 \pm 0,34$	$2,8 \pm 1,2$

Примечание. Цифры — средние \pm стандартная ошибка для групп из 7 мышей-самок. Подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0,05$).

Табл. 5 показывает, что амизил и пентафен, как и их четвертичные производные — йодметилаты, которые плохо проникают в центральную нервную систему, обладают достоверным антагонизмом с резерпином по тесту гипотермии, а в нескольких случаях и птоза. Эффективность

третичных препаратов амизила и пентафена не отличается от эффективности четвертичных. Количественные различия между холинолитиками и антидепрессантами, не представленные в табл. 5, состоят в том, что холинолитики действуют быстрее (через 1 ч после их введения на фоне резерпина уже отмечается почти во всех опытах достоверный антагонизм; действие антидепрессантов наступает через 2—3 ч) и кратковременнее (через 4—5 ч их противорезерпиновое действие ослабевает; действие антидепрессантов сохраняется и через 23 ч после их введения). Если оптимальной процедурой для выявления противорезерпинового действия холинолитиков является их введение через 2 ч после резерпина и регистрация антагонизма через 1 и 2 ч после их введения (т. е. через 3 и 4 ч после инъекции резерпина), то для антидепрессантов — введение за 15 мин до резерпина и регистрация антагонизма через 4, 5 и 23 ч после резерпина.

Для понимания того, где разворачивается антагонизм холинолитиков с резерпином, необходимо было проверить, действительно ли йодметилаты амизила и пентафена в испытанных довольно высоких дозах (2,5—25 мг/кг) плохо проникают в центральную нервную систему или, точнее, не оказывают центрального действия. Эта проверка была тем необходимее, что наши опыты выполнены на мышах — виде, у которого гематоэнцефалический барьер развит меньше, чем у других видов лабораторных животных, и поэтому пропускает часть четвертичного соединения (большие дозы йодметилатов, как известно, оказывают у мышей и центральное действие). Поскольку проверка локализации действия четвертичных препаратов имела ответственное значение контрольного опыта, она была проведена с помощью объективной количественной регистрации воздействия третичных и четвертичных холинолитиков на холинергическое возбуждение (тремор). Регистрация производилась чувствительным электронным интегратором. Использованы мыши-самки, как и в опытах по антагонизму с резерпином.

Таблица 6

Сравнение холинолитических эффектов амизила и пентафена с эффектами их йодметилатов
(количественная регистрация тремора)

Препарат (холинолитик)		Холиномиметик		Количество мышей	Интенсивность тремора	
название	доза в/б, мг/кг	название	доза п/к, мг/кг		абсолютные показания счетчика	p
Дистил. вода	—	Ареколин	25	10	81,8±14,3	<0,001
Амизил	25	Ареколин	25	10	8,2±5,05	
Йодметилат амизила	25	Ареколин	25	10	60,6±9,7'	
Дистил. вода	—	Никотин	8	8	24,7±3,7	0,02
Пентафен	25	Никотин	8	8	8,0±3,6	
Йодметилат пентафена	25	Никотин	8	8	38,2±22,9	

Примечание. Тремор регистрировали в течение 5 мин (ареколин) или 4 мин (никотин) — интервалы, во время которых он протекает в наиболее выраженной форме. Холинолитики вводили за 30 мин до ареколина и никотина.

Как показывает табл. 6, амизил и пентафен почти полностью предупреждают тремор, вызванный возбуждением М- или Н-холинореак-

тивных структур соответственно ареколином или никотином, а йодметилаты амизила и пентафена даже в наиболее высокой из примененных доз (25 мг/кг) не влияют на тремор, следовательно, не обладают центральным холинолитическим действием.

Таким образом, антагонизм холинолитиков с резерпином по вегетативным тестам может быть обусловлен одним лишь периферическим действием (йодметилаты). Объясняется ли противорезерпиновое действие центральных холинолитиков также только их периферическими эффектами или имеет значение и их центральное действие, — этот вопрос в настоящее время исследуется в нашей лаборатории.

Следующий вопрос в экспериментальном анализе антагонизма с резерпином — соотношение между холинолитической и противорезерпиновой активностью среди холинолитиков и антидепрессантов. Эта задача решалась путем сопоставления М- и Н-холинолитических эффектов у холинолитиков и антидепрессантов, взятых в оптимальных для антагонизма с резерпином дозах (табл. 7).

Таблица 7

Холинолитическое действие холинолитиков и антидепрессантов

Препарат	Дистил. вода	Атропин	Амизил	Йодметилат амизила	Пентафен	Хлорацизин	Имипрамин	ДМИ
----------	--------------	---------	--------	--------------------	----------	------------	-----------	-----

М-холинолитическое действие (антагонизм с эзерином)

Количество мышей	55	30	30	30	25	55	49	70
ЛД ₅₀	1,15	2,5	3,1	1,8	1,8	3,2	1,36	1,4
эзерина в/б, мг/кг	(1,0÷1,32)	(2,1÷2,8)	(2,5÷3,7)	(1,4÷2,2)	(1,3÷2,4)	(2,6÷3,8)	(1,2÷3,1)	(1,2÷1,7)

Н-холинолитическое действие (антагонизм с никотином)

Количество мышей	50	—	—	—	35	35	25	25
ТД ₅₀ никотина п/к, мг/кг	11,3	—	—	—	17	9,4	13	9
	(10÷12,7)				(12,1÷23,8)	(8,2÷10,7)	(10,8÷15,6)	(7,9÷10,4)

* 50%-ная „треморная“ доза (доза никотина, вызывающая тремор у 50% мышей). Все препараты вводились внутривенно в дозе 25 мг/кг, которая обладает выраженным противорезерпиновым эффектом во всех опытах, за 30 мин до эзерина и за 15 мин до никотина. В опытах с эзерином — пентафен в дозе 10 мг/кг. Мыши-самки, как и в опытах с резерпином. Подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от контроля (доверительные границы — по Литчфилду и Уилкоксоу). Введение препаратов за 60 мин до эзерина и за 30 мин до никотина не изменяло результатов опытов. Имипрамин и ДМИ в дозе 25 мг/кг не влияли на вызываемый ареколином (25 мг/кг, подкожно) тремор.

Атропин, йодметилат амизила, пентафен и особенно сильно амизил и хлорацизин достоверно повышали среднюю смертельную дозу (ЛД₅₀) антихолинэстеразного препарата эзерина, что свидетельствует об их М-холинолитическом действии. В отличие от холинолитиков, у имипра-

мина и ДМИ имелась лишь недостоверная тенденция к повышению ЛД₅₀ эзерина. Это значит, что М-холинолитический эффект у этих двух антидепрессантов довольно слабый и вряд ли им можно объяснить противорезерпиновое действие, которое у имипрамина и ДМИ в большинстве опытов превосходит действие холинолитиков.

Достоверным Н-холинолитическим эффектом по тесту повышения дозы никотина, необходимой для вызывания тремора у 50% мышей (ТД₅₀), испытанные холинолитики и антидепрессанты не обладают. Представленные в табл. 7 данные о Н-холинолитическом действии дают возможность, несмотря на их ограниченную ценность (при определении ТД₅₀ никотина при его подкожном введении использовались довольно большие дозы, затруднявшие выявление антагонизма с никотином), отметить, что степень противорезерпинового эффекта не зависит от силы Н-холинолитического. Так, хлорацизин и ДМИ достоверно слабее пентафена по защите от никотинового тремора, но сильнее его по антагонизму с резерпином. Допустимо, что противорезерпиновое действие пентафена определяется скорее его М-, чем Н-холинолитическим эффектом.

Обобщая весь приведенный выше материал об экспериментальной оценке теста антагонизма с резерпином, можно сделать следующие выводы.

1. Антагонизмом с резерпином по тестам гипотермии и птоза у мышей обладают, помимо антидепрессантов, холинолитики (атропин, амизил, пентафен), что говорит о неспецифичности тестов для антидепрессантов.

2. Антагонизмом с резерпином по этим тестам обладают и четвертичные холинолитики (йодметилаты амизила и пентафена), не оказывающие центрального холинолитического действия. Следовательно, противорезерпиновое действие может быть обусловлено одним лишь периферическим холинолитическим эффектом.

3. Два предыдущих вывода показывают, что тест антагонизма с резерпином по вегетативным симптомам у мышей сам по себе не может быть показателем перспективности новых соединений в качестве антидепрессантов. Поскольку все известные антидепрессанты обладают антагонизмом с резерпином у мышей, этот тест может быть использован в виде вспомогательного в серии тестов для отбора новых антидепрессантов, но решающего значения для предсказания антидепрессивной активности он не имеет.

4. Противорезерпиновое действие холинолитиков связано преимущественно с их М-холинолитическим эффектом.

Тест групповой токсичности фенамина. Групповая токсичность фенамина — явление, состоящее из двух компонентов: 1) двигательного возбуждения, ярости, агрессивности у мышей, тесно сгруппированных в небольшом помещении («эмоциональное возбуждение», по терминологии иностранных авторов); 2) более высокой летальности сгруппированных мышей по сравнению с изолированными. Групповая токсичность объясняется рядом причин, сводка которых представлена в обзоре Дельфо о «фармакологии группы» [29].

Антидепрессанты имипрамин [7, 38] и хлорацизин [4] повышают групповую токсичность фенамина, в чем выражается синергизм с фенамином (или адренопозитивное действие), установленный и по другим тестам (см. [1] и статью Е. Л. Щелкунова о хлорацизине в настоящем сборнике). Нами недавно установлено (см. статью в настоящем сборнике), что ДМИ в малых дозах, подобно имипрамину, усиливает групповую токсичность фенамина, но отличается тем, что в дозах, не тор-

мозящих локомоцию и не снижающих температуру тела, защищает от групповой токсичности. Природа такого защитного эффекта неизвестна. Препараты с защитным эффектом (аминазин и другие фенотиазиновые нейролептики, резерпин) оказывают седативное и гипотермическое действие, чем и объясняют вызываемое ими снижение групповой токсичности фенамина. В основе защитного действия этих препаратов — их адренонегативный эффект. Имипрамин в больших дозах, снижающих двигательную активность и температуру тела, также уменьшает групповую токсичность, в чем проявляется его аминазиноподобное действие. Транквилизаторы без адренонегативного эффекта (например, мепробамат, фенигама) не влияют на групповую токсичность.

На основании сказанного выше следует предположить, что в защитном действии ДМИ проявляется его какое-то неизвестное еще адренонегативное влияние, отличное по механизму от такого же (по конечному результату) влияния фенотиазинов и больших доз имипрамина. В поисках подхода к исследованию природы этого действия ДМИ мы обратились к единственной работе [51], которая имеет отношение к нашей задаче. В этой статье сообщен экспериментальный материал о способности ДМИ тормозить истощение запасов катехоламинов в тканях мышц, возникающее под влиянием ряда химических агентов: гуанетедина, α -метил-мета-тирозина (α -ММТ) и др. Если вспомнить, что возбуждающее действие фенамина объясняют его способностью высвобождать норадреналин из депо в мозговой ткани, то можно допустить, что ДМИ защищает от групповой токсичности фенамина за счет противодействия этому эффекту фенамина. Для того, чтобы явление групповой токсичности фенамина могло произойти, необходим определенный уровень содержания норадреналина в мозгу, после избирательного снижения которого предварительным введением α -ММТ групповая токсичность не развивается [44].

Мы использовали для анализа защитного действия ДМИ препарат α -ММТ, избирательно истощающий запасы норадреналина в мозгу¹. Вводили α -ММТ за 16 ч до фенамина (интервал, необходимый для истощения запасов норадреналина в мозгу и для защиты от групповой токсичности). Мы ожидали, что ДМИ, который, по Стоуну и сотр. [51], противодействует истощению запаса норадреналина в сердце, вызываемому α -ММТ, приведет к появлению групповой токсичности, устраненной, как мы полагали на основании данных Мура [44], предварительным введением α -ММТ. Из-за ограниченного количества препарата мы вводили α -ММТ в дозе, в 2 раза меньшей, чем в опытах Мура. Полученные результаты оказались противоположными ожидаемым (табл. 8).

ДМИ и α -ММТ введены в таких дозах и за такой срок до фенамина, что они не повлияли на групповую токсичность фенамина, но при их комбинации получен высокодостоверный защитный эффект. Потенцирование эффектов ДМИ и α -ММТ — новый факт, который без специального анализа нельзя объяснить. Наиболее вероятно, что потенцирование связано с вмешательством ДМИ в обмен или распределение в тканях катехоламинов. Конечным результатом такого вмешательства является адренонегативный эффект — защита от групповой токсичности фенамина.

Таким образом, тест групповой токсичности фенамина позволяет исследовать, помимо известного адренопозитивного (синергизм с фенамином), адренонегативный эффект антидепрессантов, имеющий слож-

¹ Любезно предоставлен доктором Б. Б. Броди (Национальные институты здравоохранения, Бетесда, США).

Дист. в
ДМИ+
Дист. в
ДМИ+
до α -

П
самцов

ную пр
ствия
Пр
ное из
вые ш
к мето

1. Лап
2. Лап
3. Лап
4. Лап
5. Лап
6. Лап
7. Лап
8. Нул
9. Пол
10. Сму
11. Хау
12. Щел
13. Щел
14. им. В
15. Ase
16. Agn
17. Aki
18. Angs
19. Babb
20. Bap
21. Bate
22. Baud
23. Bene
24. Bent
25. Brod
26. Casc
27. Cazz

Таблица 8

Влияние деметилимипрамина (ДМИ) и α -метил-мета-тирозина (α -ММТ) на групповую токсичность фенамина

Препарат		Фенамин п/к, мг/кг	Мыши			
за 16 ч до фенамина	доза в/б, мг/кг		всего	из них погибло	леталь- ность, %	$p \chi^2$
Дист. вода + дист. вода . . .	—	10	20	11	55	
ДМИ + дист. вода	25	10	20	9	45	$>0,05$
Дист. вода + α -ММТ	250	10	20	7	35	$>0,05$
ДМИ + α -ММТ (за 30 мин до α -ММТ)	25 и 250	10	20	1	5	$<0,001$

Примечание. Суммарные данные двух опытов. Группы по 10 мышесамцов в прозрачных коробках из оргстекла размерами $20 \times 10 \times 20$ см.

ную природу, иную по сравнению с природой адренонегативного действия фенотиазиновых производных и резерпина.

Приведенный в обзоре материал показывает, что экспериментальное изучение антидепрессантов группы имипрамина сделало лишь первые шаги и что наметившиеся перспективы требуют особого внимания к методическим основам исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 613.
2. Лапин И. П. Фармакол. и токсикол., 1963, 5, 564.
3. Лапин И. П. Ж. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева, 1964, 9, 4, 438.
4. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1964, 2, 281.
5. Лапин И. П. Матер. конф. невропатол. и психиатр. прибалтийских республик. Тарту, 1964, 76.
6. Лапин И. П. Матер. к конф. Гос. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева. Л., 1964, 7.
7. Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 183.
8. Нуллер Ю. Л. Матер. конф. невропатол. и психиатр. прибалтийских республик. Тарту, 1964, 79.
9. Полякова Н. Б. Матер. к конф. Гос. научно-исслед. ин-та им. В. М. Бехтерева. Л., 1964, 14.
10. Смуглевич А. Б., Савич И. М. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 5, 767.
11. Хаунина Р. А., Лапин И. П. Вopr. мед. химии, 1963, 2, 184.
12. Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 9, 1415.
13. Щелкунов Е. Л., Матер. к конф. Гос. научно-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева. Л., 1964, 23.
14. Aceto M. D., Harris L. S. Fed. Proc., 1963, 22, 2, 1, 626.
15. Agnew P. C. a. oth. Am. J. Psychiat. 1961, 118, 2, 160.
16. Akimoto H. Neuropsychopharmacology, 3. Amsterdam, 1964, 295.
17. Angst J. Psychopharmacologia, 1963, 4, 389.
18. Babbini M., Montanaro N., Bertucelli L. Boll. Soc. ital. biol. sperim., 1963, 39, 724.
19. Ban T. A., Ferguson K., Lehmann H. E. Am. J. Psychiat., 1963, 120, 984.
20. Battagay R., Neuropsychopharmacology, 3. Amsterdam, 1964, 150.
21. Baudič P., Vana J. Activ. nerv. super., 1961, 3, 2, 230.
22. Bennett I. F. J. Nerv. Ment. Dis., 1962, 132, 59.
23. Bente D. Psychiat. et Neurol., 1960, 140, 76.
24. Brodie B. B. Clin. Pharmacol. a. Therap., 1962, 3, 374.
25. Cascio G. et al. Acta neurol., 1963, 17, 653.
26. Cazzullo C. L. a. oth. Depression. Cambridge, 1964, 288.

27. Davies E. B. (Ed.) Depression. Cambridge, 1964.
28. Delay J., Deniker P. Methodes chimiotherapiques en psychiatrie. Paris, 1961, 131.
29. Delphaut J. Actualites pharmacologiques, 16 serie, 1963, 35.
30. Deniker P. Rev. prat., 1963, 13, 25, 3063.
31. Dingell J. V., Sulser F., Gillette J. R. J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, 143, 1, 14.
32. Everett G. M., Wiegand R. G., Rinaldi F. U. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 107, 1068.
33. Kielholz P. u. a. Dtsch. med. Wschr., 1963, 88, 34, 1617.
34. Kiloh L. G., Ball J. R., Garside R. F. Brit. med. J., 1962, 5287, 1225.
35. Klerman G. L. a. oth. J. Psychiat. Res., 1963, 1, 4, 289. Цит. по Мед. реф. ж., IX, 1964, 6, 1252.
36. Kline N. S., Sacks W. Am. J. Psychiat., 1963, 120, 274.
37. Kline N. S., Sacks W., Simpson G. M. Am. J. Psychiat., 1964, 121, 4, 379.
38. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1962, 3, 6, 413.
39. Lehmann H. E., Cahn C. H., Verteuil R. L., de. Canad. Psychiat. Ass. J., 1958, 3, 155.
40. Lehmann H. E., Ibid., 1959, 4, Special Suppl. 1.
41. Loew D. Med. exp., 1964, 11, 5, 333.
42. Metysova J., Votava Z. Proc. 1-st Intern. Pharmacol. Meeting, 8. Oxford, 1962, 131.
43. Metysova J., Metys J., Votava Z. Activ. nerv. super., 1962, 4, 17.
44. Moore K. E. Fed. Proc., 1963, 22, 2, 1, 310.
45. Overall J. E. a. oth. Clin. Pharmacol. Ther., 1962, 3, 1, 16.
46. Sigg E. B. Psychosomatic Medicine. Philadelphia, 1962, 671.
47. Sigg E. B., Soffer L., Gyermeck L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1963, 142, 13.
48. Sigwald J. e. a. Presse Méd., 1961, 69, 42, 1780.
49. Sousova M., Benesova O. Activ. nerv. super., 1963, 5, 177.
50. Sousova M., Benesova O., Roth Z. Psychopharmacologia, 1964, 5, 447.
51. Stone C. A. a. oth. J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, 144, 2, 196.
52. Sulser F., Watts J., Brodie B. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 279.
53. Sulser F., Bickel M., Brodie B. B. J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, 144, 3, 321.
54. Vernier V. G., Hanson H. M., Stone C. A. Psychosomatic Medicine. Philadelphia, 1962, 683.
55. Votava Z., Metysova J., Metys J. Activ. nerv. super., 1963, 5, 164.
56. Zaimis E. Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 46.

ANTIDEPRESSANTS OF IMIPRAMINE GROUP

I. P. Lapin

A review (56 ref.) is presented on antidepressants which do not inhibit monoaminoxidase: imipramine, amitriptyline, their monomethyl derivatives, trimetoprimine (surmontyl), insidon, propazepin etc. The phenothiazine derivatives with antidepressive activity, i. e. thioridazine (mellaril), levomepromazine (nozinan), chloracizine are also considered.

The selection of animal (individual and species differences), adequate dosage, chronic treatment in animals are discussed. The author reports results of his experimental analysis of the antireserpine effect in mice and shows that cholinilytics (atropine, benactyzine, parpanit and quaternary analogs of two latters) counteract reserpine-produced hypothermia and ptosis. This means that the antireserpine effect in mice is not specific for antidepressants and may be related only to peripheral mechanisms. The data are presented on the synergism between demethylimipramine and α -methyl-m-tyrosine in preventing amphetamine group toxicity.

Special attention is focused on the prediction of the spectrum of antidepressive activity (indications for successful treatment) for new chemical products based on a comparison of the pharmacological effects of their various doses, and elucidation of the correlation of adrenopositive and adrenonegative effects.

Д

2-хл
мио
вер
В. Е
вним
увел
дупр
жен
в кл
при
рас

логи
позв
имею
и те
хлор
депр
дован
с фер
устан
иссле
ном
отно
дает

1961,
143,
1963,
ф. ж.,
379,
es. J.,
1962,
13.
7.
14, 3,
hila-
ami-
(sur-
ac-
also
age,
peri-
pine,
pro-
not
The
-m-
sive
on a
n of

ВЫЯВЛЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ХЛОРАЦИЗИНА, СУЩЕСТВЕННЫХ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ ЕГО АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Е. Л. Щелкунов

Лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. И. П. Лапин)

Отечественный препарат хлорацизин [10-(β-диэтиламинопропионил)-2-хлорфенотиазин] был синтезирован в Институте фармакологии и химиотерапии АМН СССР С. В. Журавлевым и А. Н. Гриценко и подвергнут фармакологическому исследованию в лаборатории проф. В. В. Закусова Ю. И. Вихляевым и Н. В. Кавериной [2, 3, 4, 8]. Особое внимание привлекла обнаруженная способность препарата вызывать увеличение объемной скорости коронарного кровотока [8], а также предупреждать некоторые формы экспериментальных аритмий [3]. Обнаруженные факты послужили основанием для рекомендации хлорацизина в клинику сердечных заболеваний, где он нашел широкое применение при различных формах коронарной недостаточности в качестве средства, расширяющего коронарные сосуды [1, 5, 7, 12].

В настоящее время в лаборатории психофармакологии Психоневрологического института им. В. М. Бехтерева накопилась сумма данных, позволяющих говорить о центральном аспекте действия хлорацизина, имеющем специальное отношение к психиатрической клинике.

В данной работе излагаются основные экспериментальные факты и теоретические соображения, послужившие основанием рекомендовать хлорацизин в психиатрическую клинику для испытания в качестве антидепрессанта.

В 1960 г., занимаясь в лаборатории проф. М. Я. Михельсона исследованием взаимодействия различных фенотиозиновых производных с фенамином в опытах по условнорефлекторной методике, нам удалось установить факт, послуживший отправным пунктом для дальнейших исследований. Было показано, что если между аминазином и фенамином в их действии на условнорефлекторную деятельность существуют отношения двустороннего антагонизма, то хлорацизин, наоборот, обладает очень ярко выраженной способностью усиливать центральное дей-

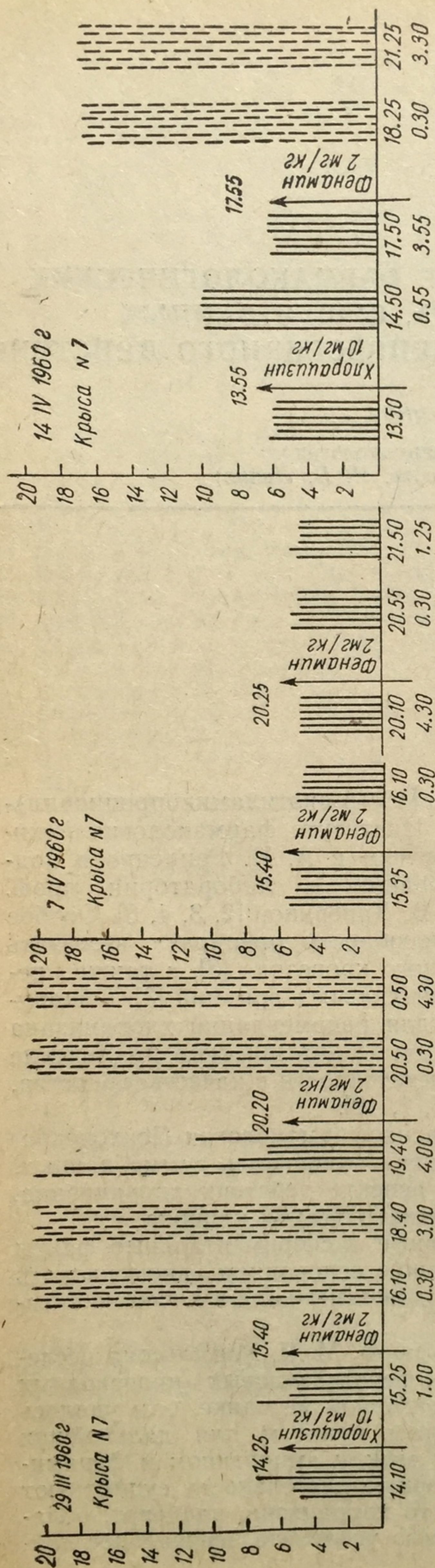


Рис. 1. Потенцирование хлоразепазом нарушения действия фенамина на пищевые условные рефлексы.

По оси ординат — длительность отдельной пробежки крысы по лабиринту (в секундах); по оси абсцисс — время очередного исследования условных рефлексов (верхняя строчка) и время с момента введения хлоразепа и фенамина (нижняя строчка). Пунктирная линия — полное отсутствие условного рефлекса. Стрелками указаны моменты введения хлоразепа и тофранила. 29/III 1960 г. — фенамин (2 мг/кг) при введении через 1 ч 15 мин и через 4 ч 40 мин после неэффективной в отдельности дозы хлоразепа (10 мг/кг) вызывает полное и длительное нарушение условных рефлексов. 7/IV 1960 г. — повторное введение этой дозы фенамина в отдельности не вызывает нарушений. 14/IV 1960 г. — фенамин (2 мг/кг) через 4 ч после хлоразепа (10 мг/кг) полностью нарушает условные рефлексы больше чем на 3 ч 30 мин.

ствие фенамина [18, 19]. Поскольку известно, что фенамин, относящийся к группе симпатомиметических аминов и хорошо проникающий в мозг, оказывает непосредственно возбуждающее действие на центральные адрено-реактивные структуры ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамуса [23, 25, 37, 38, 40], то тем самым было обнаружено сильное центральное адренопозитивное действие хлоразепа. Обнаруженная противоположность центральных эффектов аминазина и хлоразепа находилась в соответствии с данными об адренолитическом действии аминазина и периферическом адренопозитивном действии хлоразепа [2] и представилась весьма интересной и заслуживающей специального внимания, учитывая близкое структурное сходство препаратов и функциональное значение центральных эффектов аминазина.

Поэтому в связи с проводившимся в лаборатории фармакологическим исследованием общеизвестного антидепрессанта имипрамина (тофранила) [10], в механизме антидепрессантного действия которого, по мнению ряда авторов, играет ведущую роль именно его адренопозитивное (адреносенсибилизирующее) [42] действие, было проведено сравнительное исследование хлоразепа и имипрамина по их центральному адренопозитивному действию — по способности усиливать централь-

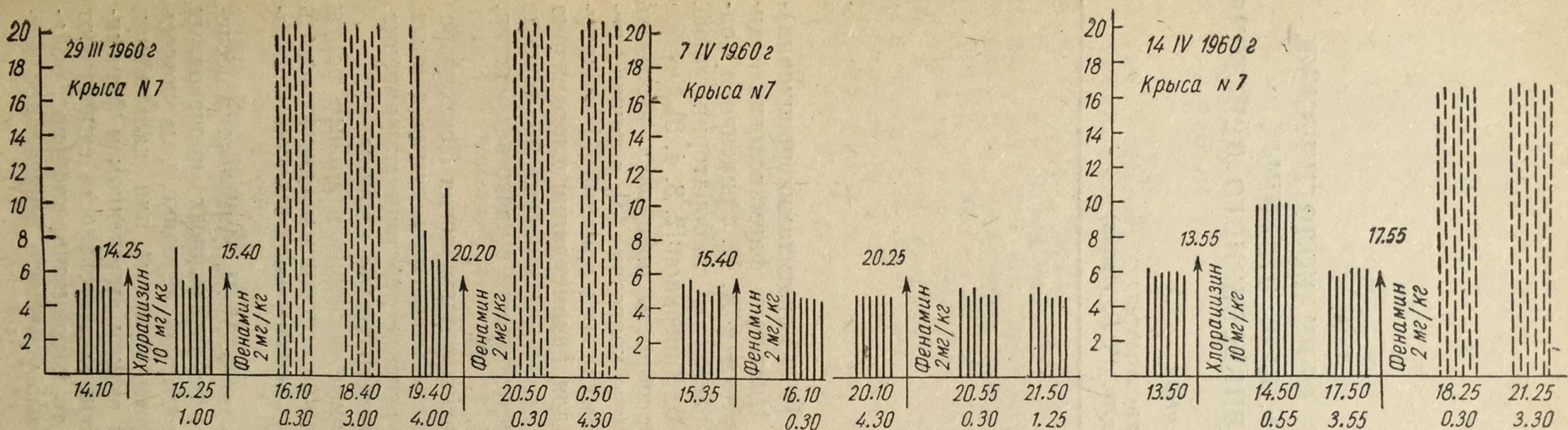


Рис. 1. Потенцирование хлоразепатом нарушающего действия фенамина на пищевые условные рефлексы.

По оси ординат — длительность отдельной пробежки крысы по лабиринту (в секундах); по оси абсцисс — время очередного исследования условных рефлексов (верхняя строчка) и время с момента введения хлоразепата и фенамина (нижняя строчка). Пунктирная линия — полное отсутствие условного рефлекса. Стрелками указаны моменты введения хлоразепата и тофранила. 29/III 1960 г. — фенамин (2 мг/кг) при введении через 1 ч 15 мин и через 4 ч 40 мин после неэффективной в отдельности дозы хлоразепата (10 мг/кг) вызывает полное и длительное нарушение условных рефлексов. 7/IV 1960 г. — повторное введение этой дозы фенамина в отдельности не вызывает нарушений. 14/IV 1960 г. — фенамин (2 мг/кг) через 4 ч после хлоразепата (10 мг/кг) полностью нарушает условные рефлексы больше чем на 3 ч 30 мин.

ствие фенамина [18, 19]. Поскольку известно, что фенамин, относящийся к группе симпатомиметических аминов и хорошо проникающий в мозг, оказывает непосредственно возбуждающее действие на центральные адренореактивные структуры ретикулярной формации среднего мозга и гипоталамуса [23, 25, 37, 38, 40], то тем самым было обнаружено сильное центральное адренотонизирующее действие хлоразепата. Обнаруженная противоположность центральных эффектов аминазина и хлоразепата находилась в соответствии с данными об адренотоническом действии аминазина и периферическом адренотонизирующем действии хлоразепата [2] и представлялась весьма интересной и заслуживающей специального внимания, учитывая близкое структурное сходство препаратов и функциональное значение центральных эффектов аминазина.

Поэтому в связи с проводившимся в лаборатории фармакологическим исследованием общеизвестного антидепрессанта имипрамина (тофранила) [10], в механизме антидепрессантного действия которого, по мнению ряда авторов, играет ведущую роль именно его адренотонизирующее (адреносенсибилизирующее) [42] действие, было проведено сравнительное исследование хлоразепата и имипрамина по их центральному адренотонизирующему действию — по способности усиливать централь-

ные эффекты фенамина, а также по другим центральным эффектам при помощи ряда специально разработанных (или модифицированных) методик.

1. На первом этапе работы по сравнительно-фармакологическому исследованию имипрамина и хлорацизина было показано, что имипрамин, как и хлорацизин, значительно усиливает способность фенамина вызывать нарушение условных рефлексов у крыс в лабиринте [10]. Фенамин в дозе 2—3 мг/кг обычно не изменяет или несколько улучшает протекание условных рефлексов. Последнее относится в особенности к оборонительным условным рефлексам. При введении этих доз фенамина одновременно с хлорацизином или имипрамином, обычно не нарушающими в отдельности условных рефлексов в дозах 7—15 мг/кг, наблюдается длительное нарушение как пищевых, так и оборонительных условных рефлексов. То же имеет место при введении фенамина через несколько часов после хлорацизина или имипрамина в не нарушающих (рис. 1) или нарушающих условные рефлексы дозах. С увеличением доз хлорацизина и имипрамина их способность усиливать действие фенамина, нарушающее условные рефлексы, возрастает. Действие сочетаний хлорацизина и имипрамина с фенамином и возникающие при этом нарушения условных рефлексов были характерными для действия больших доз фенамина. Большие дозы фенамина, сами нарушающие условные рефлексы, в сочетании с хлорацизином или имипрамином оказывают более сильное и длительное нарушающее действие. Усиление эффектов фенамина по данному тесту четко выражено у обоих препаратов, но сильнее — у хлорацизина.

2. Исследование условнорефлекторной деятельности, в сочетании с наблюдением за изменениями поведения животных, очень наглядно и убедительно выявляет способность хлорацизина и имипрамина усиливать центральные эффекты фенамина. Вышеупомянутое свойство хлорацизина было впервые обнаружено именно таким путем. Однако подобные опыты очень трудоемки, поэтому практически невозможно удовлетворительно охарактеризовать количественно относительную эффективность хлорацизина и имипрамина в этом отношении. Это побудило нас к разработке простой неинструментальной методики (теста) фенаминовой стереотипии, использующей характерные изменения поведения (локомоции) крыс и мышей (см. статью в данном сборнике).

Несмотря на исключительную простоту и отсутствие, помимо секундомера, какой-либо специальной аппаратуры, эта методика позволяет количественно охарактеризовать, на достаточном числе животных, интенсивность (продолжительность) центрального возбуждающего действия фенамина и тем самым относительную способность различных препаратов усиливать это действие фенамина. При помощи этой методики было проведено сравнение способности хлорацизина и имипрамина усиливать центральное возбуждающее действие фенамина. Определялось время, в течение которого крысы теряли способность к нормальной локомоции под влиянием достаточно высоких доз фенамина: не сходя с места, в характерных позах, они совершали стереотипные, монотонные движения, носящие характер подкорковых автоматизмов. Уже в дозах от 0,06 мг/кг оба препарата вызвали статистически достоверное увеличение продолжительности фенаминовой стереотипии, но во всем исследованном диапазоне доз хлорацизин оказался эффективнее имипрамина (см. табл. 4 на стр. 124).

Интересно отметить, что 0,06 мг/кг составляют около 5 мг на человека, что значительно ниже терапевтических дозировок имипрамина и хлорацизина.

Из вышесказанного, в частности, следует, что в выявлении определенной стороны действия препарата (в данном случае адreno-позитивности фенамина) данные простого поведенческого теста, находясь в полном соответствии с результатами исследования условнорефлекторной деятельности, могут в то же время выявлять действие значительно меньших доз препарата и давать значительно более точную количественную информацию. В значительной степени это определяется упрощением методики, дающим возможность исследовать достаточное количество животных одновременно. При этом, разумеется, не выявляются многие другие стороны действия препарата, которые позволяет отметить условнорефлекторная методика.

3. Способность хлорацизина и имиπραмина усиливать центральные эффекты фенамина, может быть, наиболее наглядно выявляется при исследовании этих препаратов на модели «групповой токсичности фенамина», которую в литературе рассматривают как пример экспериментально вызванного агрессивного возбуждения [27, 32]. Феномен групповой токсичности состоит в том, что у сгруппированных мышей, отравленных фенамином (в отличие от изолированных), наблюдается повышенная драчливость, проявляющаяся во вспышках «ярости», укусах, пiske, повышенной двигательной активности, что приводит к повышению летальности по сравнению с изолированными мышами (ЛД₅₀, соответственно, ~ 15 и ~ 150 мг/кг). На этой модели было показано, что хлорацизин в дозах 1,0 — 10,0 мг/кг значительно усиливает групповую токсичность фенамина (табл. 1).

Таблица 1

Влияние различных доз хлорацизина и имиπραмина на „групповую токсичность фенамина“
(по данным И. П. Лапина)

№ серии	Исследованные препараты внутривенно		Фенамин подкожно, мг/кг	Мыши			
	название	доза, мг/кг		всего	из них погибло, %	леталь- ность, %	p <
1	Дистиллированная вода	—	10	16 *	5	31,2	0,05
	Хлорацизин **	1,1 (1% ЛД ₅₀)	10	16	12	75	
2	Дистиллированная вода	—	10	20	1	5	0,01
	Хлорацизин	11 (10% ЛД ₅₀)	10	20	19	95	
	Тофранил	15 (10% ЛД ₅₀)	10	20	1	5	
	Дистиллированная вода	—	30	20	18	90	
3	Хлорацизин	37 (33% ЛД ₅₀)	30	20	20	100 ***	0,01
	Тофранил	50 (33% ЛД ₅₀)	33	20	8	40	

* Две группы по 8 мышей в каждой.

** Тофранил (1% ЛД₅₀) в данном опыте не испытан; его синергизм с фенамином повторно отмечен в этой лаборатории [10, 35].

*** Животные погибали значительно быстрее по сравнению с контролем.

Действие хлорацизина качественно сходно с таковым имиπραмина, но отличается значительно большей силой и тем, что при увеличении доз хлорацизина до 50 мг/кг его стимулирующее действие не сменялось защитным, как это имеет место у имиπραмина [10, 35].

Вышеприведенные данные выявили усиление хлорацизином и имипрамином центральных эффектов фенамина в опытах на нормальных

животных. У нормальных животных эти центральные эффекты фенамина имели преимущественно «отрицательный» характер: нарушение условных рефлексов, нарушение локомоции, летальный эффект у сгруппированных мышей. Во всех этих случаях применялись большие дозы фенамина, превышающие те оптимальные дозы, которые дают только «положительные» эффекты: увеличение нормально координированной двигательной активности, улучшение условнорефлекторной деятельности и т. д. Из практики, а также из опытов по условнорефлекторной методике [11] хорошо известно, что для выявления стимулирующих эффектов фенамина наиболее адекватным является его применение на пониженном функциональном уровне, например при переутомлении, при действии неблагоприятных факторов, затрудняющих или нарушающих протекание условных рефлексов, и т. д.

Представляло принципиальный интерес убедиться в усилении хлорацизина и имипрамина также и «положительных» эффектов фенамина. В качестве «отрицательного фактора», вызывающего подавление фоновой активности, было решено использовать фармакологический эффект резерпина. Это решение было обусловлено рядом методических и теоретических соображений: 1) угнетающее действие разовой дозы резерпина длится около суток и отличается значительным постоянством на протяжении всего времени действия, особенно в период от 3 до 15 ч после введения. Это позволяет, в частности, повторно исследовать «пробуждающее» действие фенамина после однократного введения резерпина; 2) фенамин является исключительно эффективным антагонистом резерпина уже в минимальных дозах, действие которых непродолжительно; 3) в настоящее время большинство авторов связывает фармакологический эффект резерпина с изменением обмена и медиаторной «динамики» эндогенных моноаминов мозга, норадреналина и серотонина. Действие центрального адреномиметика фенамина на фоне резерпина представляет значительный теоретический интерес для выяснения медиаторных механизмов мозга; 4) наконец, что для нас особенно важно, резерпин шире всех других веществ применяется в экспериментах на животных для моделирования депрессии. В значительной степени это определяется перечисленными обстоятельствами.

4. Способность хлорацизина и имипрамина усиливать «пробуждающее» («положительное») действие фенамина на фоне резерпиновой депрессии было первоначально выявлено условнорефлекторной методикой [21]. В дозе 2 мг/кг резерпин вызывает у крыс состояние своеобразной кататонической депрессии с симптомами преобладания парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (диарея, птоз, миоз, гипотермия, саливация и т. п.). Фенамин в дозе 1 мг/кг ненадолго «пробуждает» заторможенных резерпином животных, восстанавливая их двигательную активность и устраняя перечисленные вегетативные симптомы. Одновременно восстанавливаются и нарушенные резерпином пищевые условные рефлексы. «Пробуждающее» действие данной дозы фенамина длится не больше 15—30 мин (условные рефлексы исследовались через 15 мин после введения фенамина и далее — каждые 15 мин). Однако, если одновременно с резерпином за 3 ч до фенамина ввести хлорацизин или имипрамин в дозе 5 мг/кг, то длительность «пробуждающего» действия данной дозы фенамина резко увеличивается (рис. 2). Продолжительность «пробуждающего» действия фенамина исследовали во время опыта неоднократно на каждом животном: через 30 мин после того, как восстановленные фенамином условные рефлексы опять нарушались (действие фенамина прекращалось), крысам повторно вводили 1 мг/кг фенамина и прослеживали длительность его «пробуждающего»

действия. На рис. 2 длительность «пробуждающего» действия фенамина (высота каждого столбика) является средней для 6 крыс. Можно видеть, что как хлорацизин, так и имипрамин значительно и статистически достоверно увеличивали продолжительность «пробуждающего» действия фенамина и что данный эффект хлорацизина достоверно сильнее.

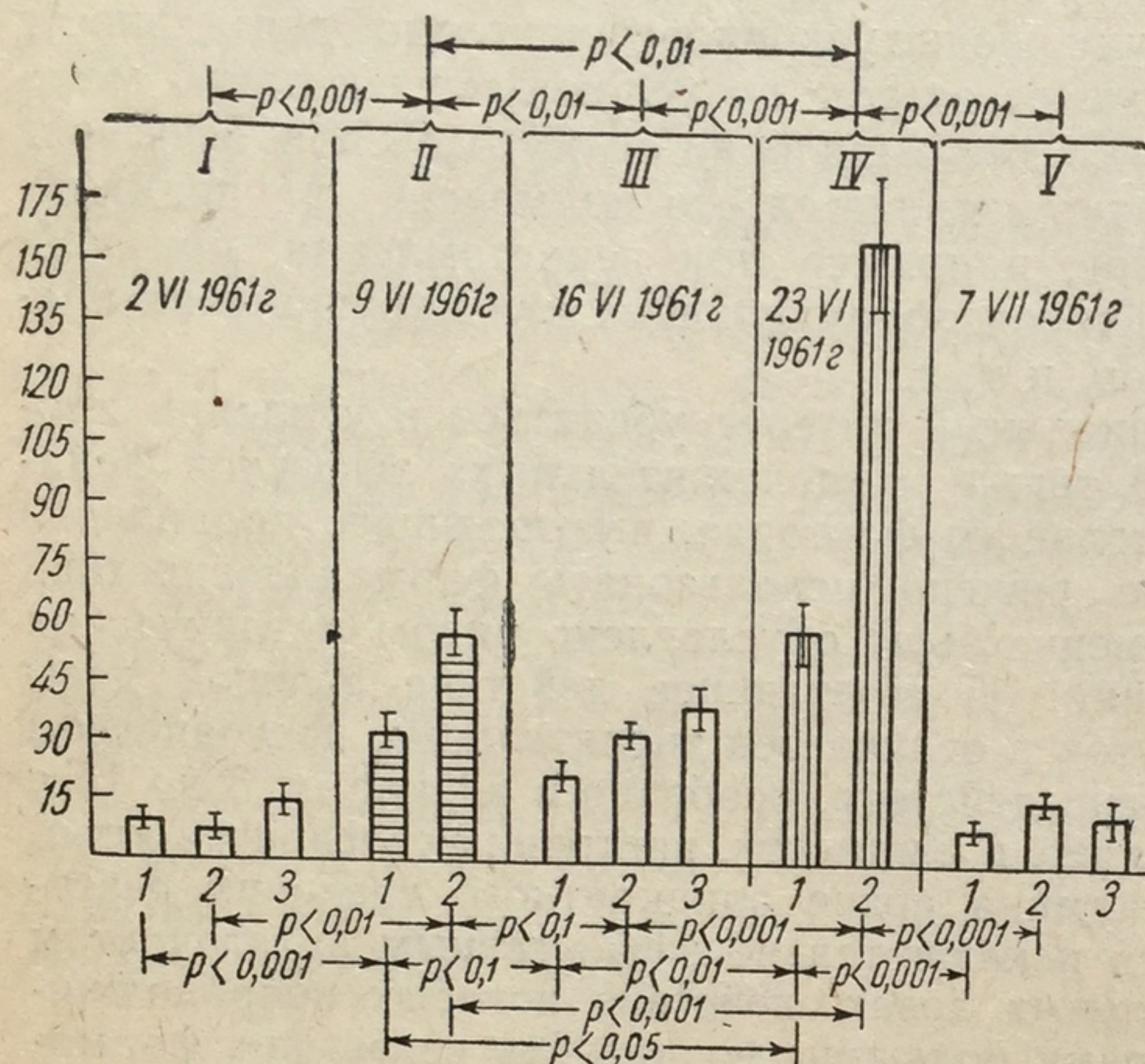


Рис. 2. Увеличение продолжительности антирезерпинового действия фенамина под влиянием тофранила и хлорацизина.

Высота столбиков — длительность пробуждающего действия фенамина (1 мг/кг) в минутах. Цифры под столбиками обозначают порядковый номер введения фенамина в данном опыте. Тофранил и хлорацизин вводили внутривенно. Незаштрихованные столбики — резерпин, 2 мг/кг + H₂O (I, III, V); столбики с горизонтальной штриховкой — резерпин, 2 мг/кг + тофранил (II); с вертикальной штриховкой — резерпин, 2 мг/кг + хлорацизин (IV).

5. Был разработан также упрощенный вариант предыдущей методики. Определялась длительность восстановления фенамином нарушенных под влиянием резерпина (2 мг/кг) локомоции и нормального рефлекса сгруппирования мышечной. Было показано, что хлорацизин и имипрамин в таком варианте опытов также продлевают «пробуждающее» действие фенамина на фоне резерпиновой кататонической депрессии, и что хлорацизин эффективнее имипрамина и в этом отношении (табл. 2).

6. Хлорацизин также значительно способствовал устранению защитного седативного эффекта резерпина

Таблица 2

Влияние хлорацизина и имипрамина на вызванное фенамином восстановление подавленной резерпином двигательной активности и реакции сгруппирования у мышей

Резерпин в мг/кг	Фенамин в мг/кг	Хлорацизин в мг/кг	Имипрамин в мг/кг	Длительность восстанов- ления двигательной активности в мин	p <
2,0	2,5	—	—	67 ± 11	
2,0	2,5	10,0	—	126 ± 4	0,01
2,0	2,5	—	5,0	96 ± 6	0,05
2,0	2,5	—	10,0	66 ± 12	

Примечание. Хлорацизин и имипрамин вводили через 3 ч после резерпина, одновременно с фенамином. Время измеряли 10-минутными интервалами.

(1 мг/кг) против токсического действия фенамина у сгруппированных мышей. Имипрамин в тех же дозах (10—40 мг/кг) оказался неэффективным в этом отношении (табл. 3).

Таблица 3

Влияние хлорацизина и имипрамина на летальность сгруппированных мышей, отравленных фенамином, после предварительного введения резерпина (по неопубликованным данным И. П. Лапина)

Исследованные препараты			Мыши			
внутрибрюшинно	подкожно	подкожно	всего	из них погибло	леталь- ность (%)	$p <$
Дист. вода (к о н т р о л ь)	Дист. вода	Фенамин, 20 мг/кг	20	20	100	—
Резерпин, 1 мг/кг	Дист. вода	Фенамин, 20 мг/кг	20	0	0	0,05
Резерпин, 1 мг/кг	Хлорацизин, 10 мг/кг	Фенамин, 20 мг/кг	20	18	90	0,05
Резерпин, 1 мг/кг	Имипрамин, 10 мг/кг	Фенамин, 20 мг/кг	20	0	0	—
Резерпин, 1 мг/кг	Имипрамин, 50 мг/кг	Фенамин, 20 мг/кг	20	0	0	—

Перечисленные выше приемы выявили в разных вариантах опытов центральное адreno-позитивное действие хлорацизина и имипрамина — их способность усиливать центральные эффекты фенамина.

Сходство имипрамина и хлорацизина не исчерпывается, однако, описанным выше центральным адreno-позитивным действием. Известно, что как имипрамин [30, 41, 42], так и, в большей степени, хлорацизин [2] обладают периферическим холинолитическим действием. Эти данные были подтверждены в нашей лаборатории. Периферическое холинолитическое действие препаратов выявляется (при их лечебном применении) в таких побочных эффектах, как сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации и др. Электроэнцефалографические исследования показали [24, 29, 39], что имипрамин оказывает на ЭЭГ действие, весьма сходное с таковым известных холинолитиков. Последнее обстоятельство в сочетании с фактом проникновения имипрамина в мозг [31, 33] позволило думать о наличии у него центрального холинолитического действия. Позднее ограниченные, но сходные электроэнцефалографические данные были получены и в отношении хлорацизина [15, 17].

В наших опытах для выявления центрального холинолитического действия имипрамина и хлорацизина была использована условнорефлекторная методика. Работами М. Я. Михельсона и сотрудников было установлено, что различные холинолитики, проникающие в мозг, нарушают умственную деятельность человека и условные рефлексы животных, а антихолинэстеразные препараты уменьшают или полностью предупреждают эти нарушения [13, 14, 36]. Эти данные были использованы авторами для обоснования представления о холинергической медиации в мозгу и ее функциональной роли в осуществлении условнорефлекторной деятельности. Впоследствии эти данные были подтверждены другими авторами [6, 16]. Мы использовали этот методический прием для выявления центрального холинолитического действия имипрамина и хлорацизина [20]. Было показано, что антихолинэстеразный препарат эзерин, предохраняющий ацетилхолин от разрушения холинэстеразой и тем самым стабилизирующий его в области синапсов,

может достоверно уменьшать (в случае имипрамина) или полностью предупреждать (в случае хлорацизина, рис. 3) вызываемое этими препаратами нарушение пищевых и оборонительных условных рефлексов крыс в лабиринте. Таким образом, методом условных рефлексов было выявлено, наряду с адренопозитивным, также и холинолитическое центральное действие хлорацизина и имипрамина.

Для оценки центрального М-холинолитического действия хлорацизина и имипрамина было также предпринято исследование их защитного действия против ареколинового и треморинового тремора у мышей. Параллельно, для сравнения, оценивали защитный эффект атропина,

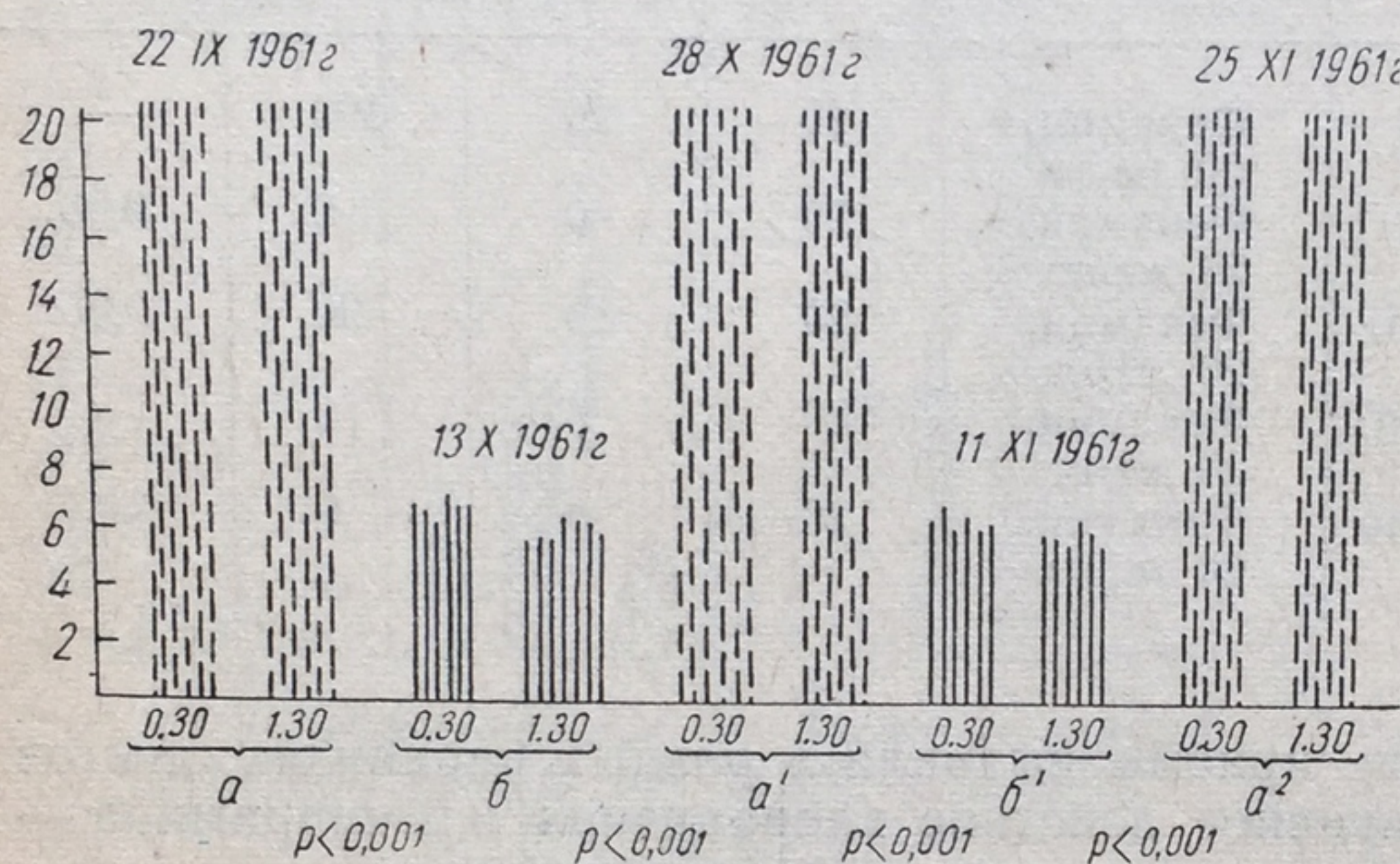


Рис. 3. Полное предупреждение эзеринот вызываемых хлорацизином нарушений пищевых условных рефлексов крысы.

Обозначения, как на рис. 1. a, a^1, a^2 — после введения 15 мг/кг хлорацизина; b, b^1 — после одновременного введения 15 мг/кг хлорацизина и 0,2 мг/кг эзерина. Пунктирная линия — полное отсутствие рефлексов; 0.30 и 1.30 — время с момента введения препаратов.

как типичного М-холинолитика. Для каждого препарата определяли по Литчфилду и Уилкоксону (в модификации Рота, см. М. Л. Беленький, 1959) защитную ED_{50} , т. е. дозу, которая вызывает полное подавление ареколинового или треморинового тремора у 50% животных.

Ареколиновый тремор вызывали подкожным введением 25 мг/кг ареколина. Атропин, хлорацизин и имипрамин вводили подкожно за 20 мин до ареколина. Защитная ED_{50} составила 4,39 мг/кг (3,22 ÷ 5,95) для атропина, 7,85 мг/кг (4,75 ÷ 13,0) для хлорацизина и 55,2 мг/кг (44,0 ÷ 69,0) для имипрамина. Таким образом, защитное действие хлорацизина против ареколинового тремора значительно и достоверно выше, чем у имипрамина (ED_{50} хлорацизина почти на порядок ниже, чем ED_{50} имипрамина), и приближается к защитному действию атропина.

Треморинот тремор вызывали внутрибрюшинным введением 10 мг/кг треморина; атропин, хлорацизин и имипрамин вводили также внутрибрюшинно за 20 мин до треморина. Данная доза треморина вызывала в контроле сильнейший тремор, длительностью более 1 ч. Защитная ED_{50} против треморинового тремора составила 2,47 мг/кг (1,57 ÷ 3,88) для атропина, 3,22 мг/кг (1,7 ÷ 6,1) для хлорацизина и 22 мг/кг (16,2 ÷ 30,0) для имипрамина. И в случае треморинового тремора защитное действие хлорацизина приближается к таковому атропина и значительно сильнее, чем у имипрамина. Приведенные опыты вскрывают значительно более сильное центральное М-холинолитическое действие хлорацизина сравнительно с имипраминот.

Существенно, что само центральное адренопозитивное действие хлорацизина и имипрамина может отчасти обуславливаться их центральным холинолитическим эффектом, так как было показано [22, 26, 43], что холинолитики, проникающие в мозг, усиливают центральные эффекты фенамина. Это можно понять, исходя из представления об из-

вестном функциональном равновесии, существующем между центральными холин- и адренергическими системами и о «сдвиге» этого равновесия в пользу адренергических систем (эрготропная система, по Гессу [34]) при блокировании центральных холинергических систем холинолитиком.

Таким образом, нами было выявлено центральное адренопозитивное и холинолитическое действие хлорацизина и показано такое же центральное действие имипрамина. Эти выводы относительно имипрамина находятся в соответствии с литературными данными о периферическом и центральном адренопозитивном действии имипрамина и о его периферическом холинолитическом действии [9], а также с результатами электроэнцефалографических исследований, показавших близкое сходство центральных эффектов имипрамина и известных холинолитиков. В отношении хлорацизина установленные факты находятся в соответствии с гораздо более ограниченными данными о его периферическом холинолитическом и адренопозитивном действии [2]. Центральное адренопозитивное и холинолитическое действие хлорацизина было установлено впервые. Было установлено также, что эти центральные эффекты как адренопозитивный, так и холинолитический, выражены у хлорацизина отчетливо сильнее, чем у имипрамина. Помимо этого, были установлены некоторые стимулирующие эффекты хлорацизина в определенных ситуациях. Так, хлорацизин в дозах 0,5—5 мг/кг препятствовал угасанию ориентировочной реакции у мышей в разных вариантах опытов; в дозах 0,5—1,0 мг/кг укорачивал длительность гексеналового наркоза у мышей. Однако эти эффекты не являются, по-видимому, специфическими, так как могут быть свойственны соединениям самых различных классов и типов действия.

Наиболее распространенным в настоящее время является представление, что адренопозитивное действие имипрамина является ведущим или, во всяком случае, существенным в механизме его антидепрессивного терапевтического эффекта [9]. Если такое представление правильно, то приведенные факты позволили предполагать, что хлорацизин окажется, во всяком случае, не менее эффективным антидепрессантом, чем имипрамин.

Значение центрального холинолитического действия для антидепрессивного эффекта в настоящее время остается менее выясненным и, по-видимому, не оценено еще в достаточной степени. Этому вопросу посвящена отдельная статья в настоящем сборнике.

Однако даже независимо от соображений о значении тех или иных сторон действия имипрамина и хлорацизина, что подлежит дальнейшему экспериментальному и клиническому анализу, описанное выше примечательное сходство их центральных эффектов — наличие у обоих препаратов центрального адренопозитивного и холинолитического действия — позволило нам в 1961 г. рекомендовать хлорацизин к клиническому испытанию в качестве антидепрессанта. При этом была учтена также принадлежность хлорацизина к фенотиазиновым производным, зарекомендовавшим себя в качестве высокоэффективных средств при лечении психических заболеваний, а также относительно малая токсичность и большая терапевтическая широта хлорацизина, применяющегося в настоящее время в кардиологической практике. Ясно выраженное адренопозитивное действие препарата давало основание ожидать терапевтической эффективности его в первую очередь при «простых» формах депрессий, не осложненных сильными отрицательными эмоциями (возбуждением в форме ажитированной тревоги, страха, резко выраженного беспокойства, напряжения и т. п.).

Однако, как показывает опыт внедрения современных психотропных препаратов в практику, только психиатрическая клиника может дать окончательное заключение о психофармакологической активности нового препарата и проверить тем самым правильность предпосылок и выводов фармаколога-экспериментатора. Первые результаты клинического испытания хлорацизина [1], по-видимому, подтверждают представление, что для терапевтической эффективности антидепрессивного препарата в случае «простых» депрессий адренопозитивное действие является существенным. Дальнейшее покажет психиатрическая практика.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман В. А. Кардиология, 1961, 1, 31.
2. Вихляев Ю. И. В сб. 1: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. М., 1958, 27.
3. Вихляев Ю. И. и Каверина Н. В. В сб.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. М., 1958, 97.
4. Вихляев Ю. И. и Каверина Н. В. Фармакол. и токсикол., 1959, 1, 28.
5. Вихляев Ю. И. и Каверина Н. В. Мед. пром. СССР, 1961, 9, 43.
6. Денисенко П. П. Журн. высш. нервн. деят., 1961, 4, 730.
7. Закусов В. В. Кардиология, 1961, 1, 11.
8. Каверина Н. В. В сб.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. М., 1958, 85.
9. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 613.
10. Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол., 1962, 2, 183.
11. Линючев М. Н., Лукомская Н. Я., Михельсон М. Я. Фармакол. и токсикол., 1961, 6, 659.
12. Миловидова С. С. Сов. мед., 1961, 3, 104.
13. Михельсон М. Я., Саватеев Н. В., Лукомская Н. Я., Рожкова Е. К. Бюлл. exper. биол., 1954, 37, 2, 7.
14. Михельсон М. Я., Саватеев Н. В., Рожкова Е. К., Лукомская Н. Я. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 25.
15. Пономарева А. Тез. докл. межкафедральной научной студенческой конференции, 2-й Московский мед. ин-т им. Н. И. Пирогова. М., 1961, 8.
16. Селиванова А. Т. Тез. докл. на XVIII совещании по пробл. высш. нервн. деят. Л., 1958, 1, 131.
17. Скоробогатов В. И. Фармакол. и токсикол., 1963, 4, 414.
18. Щелкунов Е. Л. Тез. докл. науч. конф., посвящ. фармакологии и клиническому применению транквилизаторов. Л., 1960, 28.
19. Щелкунов Е. Л. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 1, 173.
20. Щелкунов Е. Л. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 5, 940.
21. Щелкунов Е. Л. *Activitas Nervosa Superior*, 1963, 5, 1, 4.
22. Щелкунов Е. Л. Журн. высш. нервн. деят., 1963, 4, 740.
23. Bovet D. *Science*, 1959, 129, 1225.
24. Bradley P. B., Key B. J. *Brit. J. Pharmacol.*, 1959, 14, 340.
25. Brodie B. B., Spector S., Shore P. A. *Pharm. Rev.*, 1959, 11, 2, Pt. 2, 548.
26. Carlton P. L., Didamo P. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 132, 91.
27. Chance M. R. A. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1946, 87, 214.
28. Costa E., Gessa G. L., Hirah C., Kuntzman R., Brodie B. B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 196, 118.
29. Crepax P., Fadiga E., Volta A. *Boll. Sos. Ital. biol. Sperim.*, 1961, 37, 2, 66.
30. Domenjoz R., Theobald W. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1959, 120, 3—4, 450.
31. Gillete J. R. et al. *Experientia (Basel)*, 1961, 17, 417.
32. Gunn J. A., Gurd M. R. *J. Physiol.*, 1940, 97, 453.
33. Herrman B., Pulver P. *Arch. intern. Pharmacodyn.*, 1960, 126, 454.
34. Hess W. R. *Das Zwischenhirn Syndrome, Lokalisation, Funktionen*. Basel, 1954.
35. Lapin I. P. *Psychopharmacologia*, 1962, 3, 413.
36. Michelson M. J. *Activitas Nervosa Superior*, 1961, 3, 2, 140.
37. Randall L. O., Bagdon R. E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 80, 3, 626.
38. Rothballer A. B. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 2, 2, 494.
39. Sabelli H., Levin J., Toman J. *Fed. Proc.*, 1961, 20, 1, Pt. 1, 393.
40. Schayer R. W. *Proc. Soc. exp. Biol.* 1953, 84, 60.
41. Schindler W., Haefliger F. *Helv. Chim. Acta*, 1954, 37, 472.
42. Sigg E. B. *Canad. psychiat. Ass. J.*, 1959, 4, Special Suppl., 75.
43. Tripod J. *Helv. physiol. pharmacol. Acta*, 1959, 10, 403.

THE ELICITATION IN ANIMAL EXPERIMENTATION OF THOSE
PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF CHLORACIZINE WHICH ARE ESSENTIAL
IN PREDICTING ITS ANTIDEPRESSIVE ACTION

E. L. Schelkunov

As the result of a comparative pharmacological investigation of the well-known antidepressant imipramine and the drug produced in the USSR — chloracizine (10- β -diethylaminopropionyl)-2-chlorophenothiazine) in a series of specially devised and modified tests, a significant similarity between the two drugs was found.

The central adrenopositive action of the two drugs was manifested in the following phenomena:

1. Enhancement of the ability of dl-amphetamine to impair conditioned reflexes of rats in a maze (the lowering of the effective dose of amphetamine and the increase of duration of impairment).

2. Prolongation of the „amphetamine stereotypes“ in rats i. e. the period of absence of normal locomotion and the prolonged maintenance of a characteristic immobile posture with stereotypical movements of the head and front limbs. Both antidepressants are effective in doses up to 0.06 mg/kg.

3. Enhancement of amphetamine group toxicity in mice.

4. Prolongation of the period of amphetamine (1 mg/kg)-produced restoration of alimentary conditioned reflexes suppressed by reserpine (2 mg/kg) in rats in a maze.

5. Prolongation of the period of restoration of motor activity and of the grouping reaction in mice poisoned with reserpine (1—2 mg/kg). In all mentioned tests chloracizine was more effective than imipramine. Chloracizine also removed the protective sedative effect of reserpine (1 mg/kg) against the lethal effect of amphetamine in grouped mice.

The central cholinolytic action of chloracizine and imipramine was manifested by the reduction or complete prevention by means of physostigmine of the impairments of conditioned reflexes produced by imipramine or chloracizine respectively. The similarity of central effects of imipramine and chloracizine and the fact that the latter belongs to the class of effective phenothiazine derivatives gave reason to recommend chloracizine as an antidepressant for clinical trial.

ИМ

В п
дазу, на
шиц) Т
боратор
тяжени
нодибен
гическо
тексте
зила, с
нопроп
имипра
нически
эффект
ствия и
эффект
[4]; 3)
пропион
феричес
пропион
депресс
известн
что и с
строени

* О
клиническ
13—14 ян

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АМИНОПРОПИОНИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИНОДИБЕНЗИЛА В СРАВНЕНИИ С ИМИПРАМИНОМ И ХЛОРАЦИЗИНОМ

И. П. Лапин

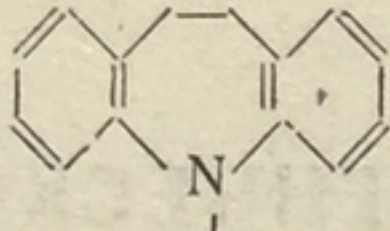
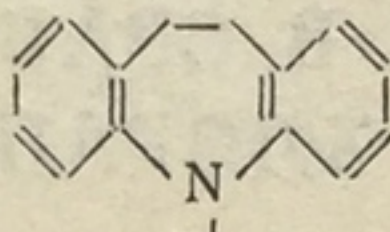
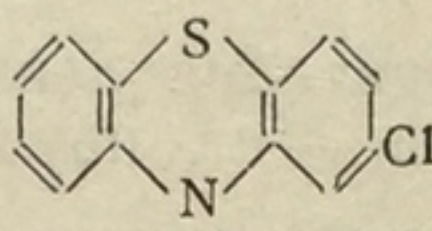
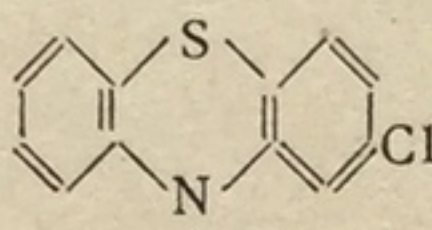
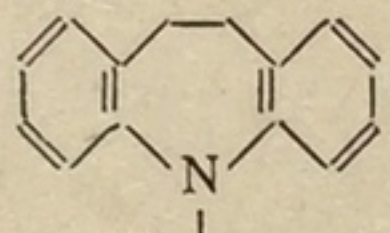
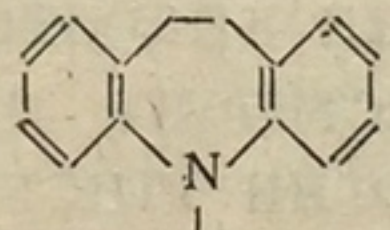
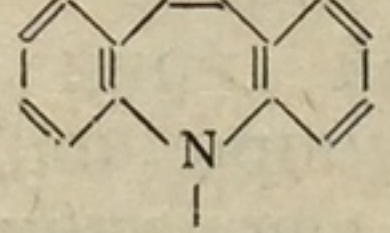
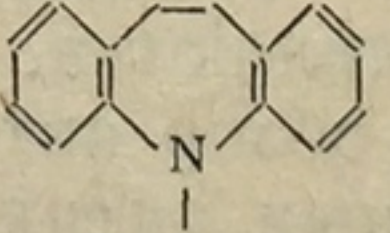
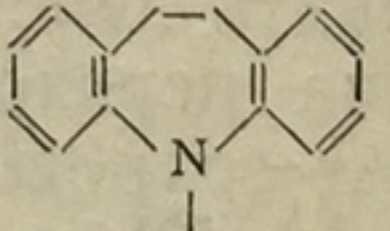
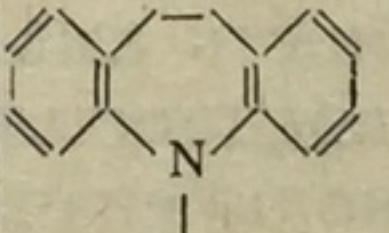
Лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. *И. П. Лапин*)

В поисках новых антидепрессантов, не тормозящих моноаминоксидазу, на кафедре технологии красителей (зав. — проф. Б. А. Порай-Кошиц) Технологического института им. Ленсовета по предложению лаборатории психофармакологии Института им. В. М. Бехтерева на протяжении последних трех лет синтезирован ряд новых производных иминодибензила. В настоящей статье* сообщаются результаты фармакологического испытания одной серии β -аминопропионильных (далее в тексте для краткости аминопропионильных) производных иминодибензила, синтезированной на основании следующих предпосылок: 1) аминопропионильные производные иминодибензила (имипрамин, деметилимипрамин — ДМИ и др.) являются, как показали сравнительные клинические исследования (см. обзор автора в настоящей книге), наиболее эффективными из современных антидепрессантов; 2) в механизме действия имипрамина важное значение имеет адреносенсибилизирующий эффект — способность усиливать действие норадреналина и адреналина [4]; 3) в группе фенотиазина переход от аминопропионильных к аминопропионильным производным сопровождается резким усилением периферического [2] и центрального [9] адренопозитивных эффектов; аминопропионильное производное фенотиазина — хлорацизин является антидепрессантом [9] в противоположность аминопропионильным производным — известным нейролептикам. Эти предпосылки давали основание ожидать, что и среди производных иминодибензила, которые по химическому строению и фармакологическому действию сходны с фенотиазинами

* Основной материал доложен на научной конференции «Экспериментальные и клинические обоснования применения нейротропных средств» (ИЭМ, Ленинград, 13—14 января 1964 г.). — Тез. докл., стр. 102.

Таблица 1

Производные иминодибензила и фенотиазина, подвергнутые сравнительному фармакологическому испытанию

Шифр	Название	Химическая формула	Температура плавления
	Имипрамин (тофранил, мелипрамин)	 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	170—174°
	Деметилимипрамин (ДМИ, пертофран)	 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$	
	Аминазин	 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	194—197°
	Хлорацизин	 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	
ИПК-16	N-(β-диэтиламинопропионил) иминодибензил	 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	168—170°
ИПК-17	N-(β-диметиламинопропионил) иминодибензил	 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	164—166°
ИПК-18	N-(β-метиламинопропионил) иминодибензил	 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$	168—169°
ИПК-23	N-(β-морфолинопропионил) иминодибензил	 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$	204—205°
ИПК-25	N-β-(N-метилпиперазинпропионил) иминодибензил	 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	237—239°
ИПК-33	N-β-(N-оксиэтилпиперазинопропионил) иминодибензил	 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	127—130°

Примечание. В тексте для краткости препараты называются № 16, № 17 и т. д. (без ИПК).

[4], с переходом с аминопропионильным производным может произойти усиление адренопозитивного действия.

В качестве биологического объекта исследования избраны, как и в большинстве работ по отбору новых препаратов, белые мыши, основными преимуществами которых перед другими видами лабораторных животных для цели настоящей работы являются: 1) наименьший вес тела, а потому и наименьший расход препаратов, синтезируемых в ограниченном количестве (1—2 г в первых порциях продукта); 2) возможность использовать в одном опыте или в одной серии опытов большое количество животных, что делает сравнение препаратов более точным как благодаря значительному числу наблюдений, так и за счет уменьшения (при меньшем числе однотипных опытов) влияния на результаты сравнения колебаний условий опыта: комнатной температуры, освещения, сытости животных и др. В необходимых по методическим соображениям случаях использованы кошки и крысы.

В предыдущих работах [4, 5, 6] нами было отмечено, что для выявления различных сторон фармакологической активности имипрамина и для сравнения его с хлорацизином необходимо использовать широкий диапазон дозировок. В целях экономии времени, животных и препарата достаточно применить две дозы каждого препарата — одну, равную 1—5% ЛД₅₀, другую — 25—33% ЛД₅₀. В соответствии с этими наблюдениями нами в большинстве опытов избраны дозы препаратов, равные 1 и 33% ЛД₅₀. Содержание настоящей работы определялось ее целью — выявлением фармакологических эффектов новых препаратов, наиболее значимых для предсказания вероятности их антидепрессивной активности в клинике. В связи с тем, что ни один из существующих лабораторных тестов не позволяет предсказать перспективность нового препарата в качестве антидепрессанта (см. обзор автора в настоящей книге), единственным ориентиром могло служить сравнение фармакологической активности новых и уже проверенных в клинике препаратов (например, имипрамина и ДМИ). Сопоставление фармакологической активности и клинической эффективности в ряду известных антидепрессантов позволяет оценить значение того или иного фармакологического эффекта не только в механизме их действия, но и для перспективности нового соединения.

Всего испытано 10 новых аминопропионильных производных иминодибензила. 4 препарата были оставлены из-за неудовлетворительных физико-химических свойств (нерастворимость в воде, спирте, масле), фармакологической неактивности или других причин. Ниже приводятся названия и формулы исследованных 6 новых препаратов (табл. 1).

Все препараты представляют собой солянокислые соли, белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде. Водные растворы препаратов весьма стойки.

Новые аминопропионильные производные иминодибензила сравнивали с пятью известными антидепрессантами: имипрамином, ДМИ*, хлорацизином, амитриптилином, тримепропримином (сюрмонтилом) и транквилизатором аминазином. В настоящей работе приводятся данные о первых трех антидепрессантах, которые являются родоначальниками исследованных новых соединений.

ТОКСИЧНОСТЬ

Острая токсичность всех препаратов при внутрибрюшинном введении определена на белых мышах-самках весом 25—30 г. Величины ЛД₅₀, представленные в табл. 2, вычислены по методу Литчфилда и Уилкоксона [см. 1] с доверительными границами при $p \leq 0,05$.

Приведенные величины ЛД₅₀ показывают, что по токсичности исследованные препараты довольно близки друг к другу. Выделяются низкой токсичностью препараты № 23 и 33, которые обладают и крайне низкой фармакологической активностью (см. ниже). Среди производных амитриптилина морфолиновые производные, так же как и № 23, обладают наименьшей токсичностью [19].

* ДМИ получен благодаря любезности доктора Б. Броди (Национальные институты здравоохранения, Бетесда, США), которому автор выражает искреннюю признательность.

Таблица 2

Острая токсичность препаратов при внутрибрюшинном введении белым мышам

Препарат	Имипрамин	Хлорацизин	№ 16	№ 17	№ 18	№ 23	№ 25	№ 33
ЛД ₅₀ , мг/кг	150 (122÷180)	110 (96÷123)	200 (177÷226)	160 (148÷171)	95 (90÷99)	355 (332÷376)	195 (132÷159)	338 (321÷357)

Картина отравления имипрамином, с одной стороны, и хлорацизином № 16, 17 и 18 — с другой, имеет как сходные, так и различные черты. Общими для всех препаратов симптомами отравления являются двигательное возбуждение, переходящее с увеличением дозы в тремор, и клонические судороги, которые сменяются параличом. Для имипрамина характерно следующее отличие: двигательному возбуждению предшествует заторможенность и релаксация мышц, адинамия. При введении больших доз имипрамина (50—75 мг/кг), которые ниже смертельных, наблюдаются только явления торможения, в то время как другие препараты лишены такого действия и вызывают только возбуждение. Препараты № 23, 25 и 33 занимают промежуточное положение между имипрамином № 16, 17 и 18, так как в больших дозах они обладают слабым угнетающим действием, особенно отчетливо выраженным у № 33.

Хроническая токсичность испытана у всех препаратов (ежедневное введение в течение 14—20 дней), за исключением № 25 и 33. Хроническое внутрибрюшинное введение мышам препаратов в дозе, равной 10% ЛД₅₀, не влияло на нормальный прирост веса тела, поведение животных, двигательную активность, способность удерживаться на вращающемся стержне, что позволяет заключить, что продолжительное применение препаратов не приводит к серьезным токсическим явлениям и кумуляции.

ВЛИЯНИЕ НА ОРИЕНТИРОВОЧНУЮ ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И УГАСАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНОГО РЕФЛЕКСА

Количественную оценку локомоции групп из 5 мышей производили с помощью оригинального электронного интегратора (конструкция инженера Н. Е. Зильбермана). В камере интегратора площадью 600 см² (30 × 20 см) движения группы мышей вызывают колебания площадки, которые преобразуются пьезокристаллом в электрические сигналы, интегрируемые электронным устройством и регистрируемые счетчиком. В соответствии с литературными данными [10] и собственными контрольными наблюдениями, для сравнительной оценки препаратов избраны показания счетчика за 20-минутный период нахождения мышей в камере, отражающие преимущественно ориентировочное поведение в новом помещении. Интенсивность угасания ориентировочного рефлекса оценивали по величине разности между показаниями счетчика в первый (0—5 мин) и последний (15—20 мин) 5-минутные интервалы пребывания в камере. Чем больше эта разность, тем интенсивнее угасание. Двигательную активность и угасание ориентировочного рефлекса у контрольных животных в каждом опыте принимали за «1», и эти показатели у подопытных животных высчитывали по отношению к «1». Препараты вводили внутрибрюшинно за 30 мин до опыта (табл. 3).

Как показывают данные табл. 3, все препараты ни в большой, ни в малой дозе не влияют на ориентировочную локомоцию и угасание ориентировочного рефлекса. Исключение составляют большая доза имипрамина (50 мг/кг), достоверно тормозящая двигательную активность и усиливающая угасание, и большая доза препарата № 16

Таблица 3

Влияние препаратов на ориентировочную локомоцию и угасание ориентировочного рефлекса у мышей

Феномен	Испытанные препараты								
	дист. вода (кон- троль)	ими- прамин	хлор- аци- зин	№ 16	№ 17	№ 18	№ 23	№ 25	№ 33
	0,01 мл/г	1% ЛД ₅₀							
Двигательная актив- ность	1	0,87	1,00	0,72	0,75	0,6	0,79	1,13	1,1
Угасание ориентиро- вочного рефлекса	1	0,56	1,06	1,01	1,53	1,62	0,68	0,55	0,82
	0,01 мл/г	33% ЛД ₅₀							
Двигательная актив- ность	1	0,13	1,05	1,0	0,92	0,75	0,87	0,62	0,74
Угасание ориентиро- вочного рефлекса	1	4,21	0,49	0,35	0,88	1,11	1,05	1,05	1,12

Примечание. Каждая цифра — среднее из пяти (для 1% ЛД₅₀) или шести (для 33% ЛД₅₀) опытов. Подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0,05$).

(67 мг/кг), которая достоверно уменьшала угасание. Отчетливая тенденция к уменьшению угасания отмечена и в случае большой дозы хлорацизина. Таким образом, тормозящим влиянием на ориентировочную двигательную активность имипрамина отличается как от хлорацизина, так и от аминпропионильных производных иминодибензила. В преды-

Таблица 4

Сравнение имипрамина и деметилимипрамина (ДМИ) по их влиянию на ориентировочную двигательную активность

Препарат	Доза в/б, мг/кг	Двигательная активность, абсолютные показатели счетчика за 10 мин	P разности
Дистиллированная вода . .	0,01 мл/кг	149,5 ± 36,7	—
Имипрамин	0,1	172,6 ± 25,2	0,5
ДМИ	0,1	125,1 ± 22,5	0,5
Дистиллированная вода . .	0,01 мл/кг	23,0 ± 6,0 *	—
Имипрамин	5	25,1 ± 2,42	0,5
ДМИ	5	26,8 ± 5,25	0,5
Дистиллированная вода . .	0,01 мл/кг	106,3 ± 8,06	—
Имипрамин	20	59,2 ± 6,08	<0,001
ДМИ	20	62,4 ± 6,56	<0,001

Примечание. Показатели двигательной активности — средние для 5 групп по 3 мыши в каждой. Препараты вводили за 30 мин до опыта.

* В связи с помехами установлена низкая чувствительность прибора.

дущем сравнительном исследовании [6] обнаружено, что имипрамин в больших дозах в противоположность хлорацизину тормозит ориентировочную двигательную активность крыс и кроликов. В ряде опытов проведено сравнение влияния на локомоцию имипрамина и ДМИ (табл. 4).

Имипрамин и ДМИ существенно не отличаются друг от друга по влиянию на ориентировочную локомоцию.

ВЛИЯНИЕ НА МЫШЕЧНЫЙ ТОНУС И КООРДИНАЦИЮ ДВИЖЕНИЙ

Опыты выполнены на мышах-самках (95 животных) с помощью общепринятой методики «вращающегося стержня». Накануне опыта мышей тренировали свободно удерживаться в течение 30 мин на вращающемся со скоростью 10 об/мин валу. В день опыта контрольные мыши продолжают удерживаться на валу более 30 мин. За контрольный срок принято 5 мин. Влияние препаратов на способность удерживаться на валу оценивали количественно в альтернативной форме по числу свалившихся мышей. Препараты вводили внутривентрально за 30 или 60 мин до опыта.

Из пяти обследованных препаратов (имипрамин, хлорацизин, № 16, 17 и 18) только имипрамин вызывал заметную релаксацию, из-за которой мыши сваливались со стержня в первые 2—3 мин. Начальная эффективная доза имипрамина 25 мг/кг. Доза имипрамина, которая нарушает удерживание на стержне 50% животных (50%-ная эффективная доза — ЭД₅₀) равна 60 мг/кг. ЭД₅₀ исследованного для сравнения транквилизатора промазина равна 8,5 мг/кг. Остальные препараты во всех испытанных дозах вплоть до токсических не вызывали релаксацию. При введении доз свыше 75—80 мг/кг, когда наблюдались уже единичные летальные исходы, мыши сваливались с вала вследствие нарушения координации, обусловленного возбуждением и тремором. Действие больших доз препаратов № 23, 25 и 33 на мышечный тонус оценивали во время определения ЛД₅₀ с помощью «теста подтягивания» (мышь, поднесенная передними лапами к горизонтально висящей проволоке, закрепляется на ней и «подтягивает» туловище и задние конечности). Мышечная релаксация, проявляющаяся в ослаблении или утрате подтягивания, отмечена под влиянием максимально токсических доз препаратов № 23, 25 и 33, чем эти препараты отличались от всех остальных аминопропионильных производных иминодибензила.

ВЛИЯНИЕ НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА

Измерение температуры тела при испытании новых психотропных препаратов стало обязательным этапом исследования, поскольку гипотермия — один из типичных центральных эффектов нейролептиков и транквилизаторов. Испытывая аминопропионильные производные иминодибензила, мы старались выяснить, не обладают ли они транквилизирующими эффектами, которые свойственны большим дозам имипрамина [4, 5], поэтому для сравнительной оценки влияния на температуру тела выбрана равновеликая большая доза — 33% ЛД₅₀. Малые дозы препаратов (1—10% ЛД₅₀) не изменяли ректальную температуру у мышей. Для большей точности сравнения (главным образом для уменьшения воздействия колебаний комнатной температуры) измерения ректальной температуры производили в один день при оценке 3—5 препаратов. Результаты двух таких опытов приведены в табл. 5.

Как показывают данные табл. 5, все препараты, кроме хлорацизина и № 18, вызывают достоверную гипотермию. Исходная температура тела восстанавливалась обычно через 3—5 ч после введения препаратов.

Таблица 5

Влияние препаратов на ректальную температуру у мышей
(результаты двух опытов)

Препарат	Гипотермия		
	$\Delta t^{\circ} \text{ }^{\circ}\text{C}$	$P_{\text{разности}}$	
		с I	с II

Опыт № 1. Через 50 мин после введения препаратов

I Дист. вода . . .	$-0,14 \pm 0,05$	—	$<0,01$
II Имипрамин . . .	$-3,32 \pm 0,3$	$<0,01$	—
III Хлорацизин . .	$+0,82 \pm 0,1$	$<0,05$	$<0,01$
IV № 16	$-1,72 \pm 0,18$	$<0,01$	$<0,01$
V № 17	$-1,92 \pm 0,2$	$<0,01$	$<0,01$
VI № 18	$-0,66 \pm 0,2$	$>0,05$	$<0,01$

Опыт № 2. Через 60 мин после введения препаратов

I Дист. вода . . .	$-0,8 \pm 0,2$	—	—
II № 23	$-3,4 \pm 0,4$	$<0,01$	—
III № 25	$-2,8 \pm 0,2$	$<0,01$	—
IV № 33	$-3,9 \pm 0,3$	$<0,01$	—

Примечание. Ректальную температуру измеряли электротермометром ТСМ-2 при глубине погружения термистора 1,5 см. Цифры (—) — средние, (\pm) — стандартная ошибка для групп из 10 (опыт № 1) и 5 (опыт № 2) мышей-самок. Все препараты вводили внутривентрально в дозе, равной 33% ЛД₅₀.

Имипрамин вызывал более глубокую гипотермию по сравнению с № 16 и 17. Сравнить эффект имипрамина с эффектами № 23, 25 и 33 на основании приведенных данных нельзя, так как эти препараты исследованы в разные дни. Приблизительно можно признать гипотермические эффекты последних четырех препаратов примерно равными.

Среди всех препаратов выделяются хлорацизин — достоверным гипертермическим эффектом и № 18 — отсутствием гипотермического эффекта. Совокупность описанного ранее [6] увеличения двигательной активности мышей и крыс и гипертермии говорит о том, что хлорацизин ближе всех известных антидепрессантов, включая ингибиторы моноаминоксидазы, к адренопозитивным стимуляторам центральной нервной системы (фенамину, риталину и др.). Отсутствие гипотермического эффекта у № 18 особенно значимо в плане сравнения с действием № 17. С переходом от третичного амина (№ 17) к вторичному (№ 18) происходит уменьшение транквилизирующих свойств, как и в случае имипрамина — ДМИ [3, 20] или аминазина — деметиламиназина [18]. Наши опыты с ДМИ у мышей показали, что препарат в дозах 20—25 мг/кг снижает температуру тела в такой же степени, как и равные дозы имипрамина. Гипотермический эффект появляется у ДМИ с дозы 10—12 мг/кг, в то время как у имипрамина — с 15—17 мг/кг. Следовательно, утрата одной метильной группы больше сказывается снижением транквилизирующей активности у № 17, чем у имипрамина.

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ БАРБИТУРАТНОГО И ЭТАНОЛЬНОГО НАРКОЗА

Этот тест, как и гипотермия, является одним из самых распространенных при оценке транквилизаторов. Имипрамин, как известно [4, 5, 11], в больших дозах усиливает наркотическое действие барбитуратов и других наркотиков. Результаты испытания № 16, 17 и 18 (остальные препараты не испытаны) в сравнении с имипрамином и хлорацезином представлены в табл. 6.

Таблица 6

Влияние препаратов на наркотическое действие гексенала и этанола у мышей

Препарат	Количество мышей	Из них в боковом положении	%	Разности с 1 χ^2	Средняя продолжитель- ность наркоза (мин)	Разности	
						с 1	с 2

Влияние на эффект гексенала (40 мг/кг, внутривенно)

Дистил. вода	25	5	20	—	28,6±4,12	—	—
Имипрамин	25	25	100	<0,001	70,6±6,16	<0,001	—
Хлорацезин	25	20	80	<0,001	46,3±6,29	<0,05	<0,05
№ 16	24	20	83	<0,001	53,1±10,5	<0,05	>0,1
№ 17	25	16	64	<0,01	37,5±8,3	>0,5	<0,01
№ 18	25	8	32	>0,1	28,6±9,0	>0,5	<0,001

Влияние на эффект этанола (3 г/кг, внутривенно)

Дистил. вода	20	10	50	—	27±13,3	—	—
Имипрамин	20	20	100	<0,01	169±11,3	<0,001	—
Хлорацезин	20	20	100	<0,01	59±9,8	<0,02	<0,001
№ 16	20	20	100	<0,01	50±7,3	>0,05	<0,001
№ 17	20	19	95	<0,01	44±11,4	>0,05	<0,001
№ 18	20	13	65	>0,1	37±13,3	>0,05	<0,001

Примечание. Все препараты вводились в дозе 33% ЛД₅₀ внутривенно за 30 мин до наркотика.

Из табл. 6 видно, что все препараты, за исключением № 18, достоверно усиливают наркотический эффект гексенала и этанола. Наиболее сильным потенцирующим эффектом обладает имипрамин, наиболее слабым — № 17. Потенцирование наркоза хлорацезином и № 16 примерно одинаково.

В данном тесте, как и в случае гипотермии, обнаружена разница в транквилизирующей активности № 17 и 18, что согласуется с выводами других авторов [18, 20] об ослаблении транквилизирующего эффекта при деметилировании третичных аминов среди аминопропиловых производных иминодибензила и фенотиазина.

В объяснении факта усиления наркотического действия барбитуратов и других наркотиков производными иминодибензила и сходными соединениями нельзя не учитывать данные [11] о торможении имипрамином ферментов печени, метаболизирующих наркотики. Торможение ферментов исследованными нами препаратами вполне возможно. В усилении наркоза оно, вероятно, более значимо, чем в случае имипрамина, который, помимо влияния на ферменты, обладает и собственным центральным тормозящим действием, обуславливающим в значительной мере потенцирование наркоза [11].

ВЛИЯНИЕ НА «ГРУППОВУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ФЕНАМИНА»

Явление «групповой токсичности фенамина» состоит в том, что у мышей, сгруппированных по 3—10 животных в тесном помещении, под влиянием стимулятора центральной нервной системы фенамина (или его производных) возникает двигательное возбуждение с яростью, укусами, пискom («эмоциональное» возбуждение, по терминологии иностранных авторов), вслед за чем большинство мышей при достаточно большой дозе фенамина погибает. У изолированных поодиночке мышей картина отравления другая: стереотипные движения головой и конечностями, тремор, клонические судороги, и погибают они от доз фенамина, в 5—10 раз более высоких по сравнению с летальными дозами у сгруппированных мышей.

Нами ранее было установлено, что имипрамин повышает «групповую токсичность фенамина» лишь в малых дозах (0,5—1% ЛД₅₀), а в больших дозах (свыше 33% ЛД₅₀) понижает ее [8, 12]. В снижении «групповой токсичности» проявляется слабое транквилизирующее, аминазиноподобное действие имипрамина. Хлорацизин в отличие от имипрамина повышает «групповую токсичность» во всем диапазоне испытанных доз (от 1 до 50% ЛД₅₀) и, следовательно, не обладает транквилизирующим действием [6]. Исходя из приведенных данных, для испытания избраны 2 дозы каждого препарата, составляющие 1 и 33% ЛД₅₀. У препаратов № 23, 25 и 33 в дозе 1% ЛД₅₀ не обнаружено достоверного синергизма с фенамином, поэтому использованы более высокие дозы, равные 5—20% ЛД₅₀ (табл. 7). Методические условия опытов описаны ранее [8].

Таблица 7

Влияние препаратов на «групповую токсичность фенамина»

Препарат		Фенамин п/к, мг/кг	Мыши			
название	доза в/б, мг/кг		всего	из них погибло	леталь- ность, %	$P \chi^2$
Дист. вода	—	10	26 *	11	42,3	—
Имипрамин	—	В данной серии опытов не испытан				
Хлорацизин	1% ЛД ₅₀	10	26	21	80,8	<0,05
№ 16	То же	10	26	24	92,3	<0,05
№ 17	" "	10	26	17	65,4 **	0,1
№ 18	" "	10	26	20	77	<0,05
Дист. вода	—	30	20	18	90	—
Имипрамин	33% ЛД ₅₀	30	20	8	40	<0,01
Хлорацизин	То же	30	20	20	100 ***	н. д.
№ 16	" "	30	20	16	80	н. д.
№ 17	" "	30	20	16	80	н. д.
№ 18	" "	30	20	16	80	н. д.
Дист. вода	—	7,5	50	22	44	—
№ 23	5% ЛД ₅₀	7,5	40	25	62,5	н. д.
№ 25	То же	7,5	40	26	65	н. д.
№ 33	" "	7,5	40	27	67,2	н. д.
Дист. вода	—	7,5	20	7	35	—
№ 23	10% ЛД ₅₀	7,5	20	15	75	<0,02
№ 25	То же	7,5	20	9	45	н. д.
№ 33	20% ЛД ₅₀	7,5	20	2	15	н. д.

Примечание. Препараты вводили за 30 мин до фенамина.

* Группы по 10 (в одном опыте) и по 8 (в двух опытах) мышей.

** Двигательное возбуждение слабее, чем в других группах, где вводили испытываемые препараты.

*** Мыши погибали значительно раньше, чем в других группах.

Из табл. 7 видно, что препараты № 16 и 18 усиливают действие фенамина весьма значительно и примерно в такой же степени, как и хлорацизин. Препарат № 17 несколько слабее по синергизму с фенамином. Доза 1,6 мг/кг (1% ЛД₅₀) не усиливает достоверно «групповую

токсичность», что видно не только по показателю летальности из табл. 7, но и по меньшей выраженности двигательного возбуждения (количественная регистрация) и агрессивности. Достоверный синергизм с фенамином появляется у № 17 с доз, равных 3—5% ЛД₅₀.

Помимо представленного в табл. 7 материала, получены следующие результаты. Препараты № 16, 17, 18, 23 и 25 в дозе 33% ЛД₅₀ усиливали «групповую токсичность фенамина» при использовании дозы фенамина 10 мг/кг, вызывающей в контроле смерть 40% мышей.

По влиянию на «групповую токсичность фенамина» препараты № 16, 17 и 18 сходны с хлорацизином, а не с имипрамином, так как они усиливают ее в широком диапазоне доз (и значительно сильнее, чем имипрамин) и лишены транквилизирующего действия. От хлорацизина препараты № 16, 17 и 18 отличаются тем, что с переходом к большим дозам (25—33% ЛД₅₀) их адренопозитивное действие несколько ослабевает. У имипрамина с повышением дозировки происходит не только ослабление адренопозитивного действия, но и замена его противоположным адренонегативным транквилизирующим эффектом.

ДМИ, по литературным данным, значительно превосходит имипрамин по периферическому адреносенсибилизирующему эффекту [17], по антагонизму с резерпином [20] и отличается от имипрамина отсутствием транквилизирующего действия [3]. Следовательно, по этим показателям ДМИ ближе к хлорацизину, чем к имипрамину. Приведенные литературные данные послужили основанием для испытания ДМИ при «групповой токсичности фенамина» с тем, чтобы сравнить его эффект в этом тесте с действием исследованных нами ранее имипрамина и хлорацизина. Данные опытов см. в табл. 8.

Таблица 8

Влияние ДМИ на «групповую токсичность фенамина»

Препарат		Фенамин п/к (мг/кг)	Мыши			
название	доза в/б (мг/кг)		всего	из них погибло	леталь- ность, %	$p \chi^2$
Дистил. вода	—	7,5	30	11	33,3	—
ДМИ	0,01	7,5	30	19	62,7	>0,05
ДМИ	0,1	7,5	30	24	79,2	<0,01
Дистил. вода	—	10	20	12	60	—
ДМИ	0,5	10	20	16	80	>0,05
Дистил. вода	—	7,5	40	13	32,5	—
ДМИ	5	7,5	30	1	3,3	<0,01
Хлорацизин	5	7,5	40	26	65	<0,01

Примечание. В каждой из трех частей таблицы представлены суммарные данные соответственно трех, двух и трех опытов. Препараты вводили за 30 мин до фенамина.

Как показывает табл. 8, ДМИ подобно имипрамину [8, 12] в малых дозах усиливает, в узком диапазоне доз не влияет и в дозе 5 мг/кг (и более высоких, не представленных в таблице), в противоположность хлорацизину, почти полностью снимает «групповую токсичность фенамина». Защитное действие столь малых доз ДМИ, как 5 мг/кг, принципиально отличает ДМИ как от хлорацизина, не обладающего защитным эффектом, так и от имипрамина, который уменьшает «групповую токсичность» только в больших дозах (свыше 50 мг/кг), снижающих, как и аминазин, двигательную активность и температуру тела. Повтор-

ные определения показали, что ДМИ в дозе 5 мг/кг не влияет на локомоцию (табл. 2) и температуру тела. Следовательно, защитное действие ДМИ имеет другую природу, чем аналогичное действие ими-прамина и транквилизаторов. Возможное объяснение этого нового факта основывается на результатах наших опытов с использованием α -метил-мета-тирозина (α -ММТ), истощающего запасы норадреналина в головном мозгу, и на литературных данных (см. обзор автора в настоящей книге) и состоит в том, что ДМИ препятствует в головном мозгу освобождению норадреналина из связанной формы, возникающему под действием фенамина.

Отсутствие защитного эффекта у препарата № 18 говорит о том, что в то время как транквилизирующее действие с переходом от третичных к вторичным аминам изменяется однозначно, а именно уменьшается, — как у аминопропильных (ими-прамин — ДМИ), так и в еще большей степени у аминопропионильных (№ 17—18) производных иминодибензила, тормозящее влияние на адренергическое возбуждение в мозгу (уменьшение освобождения норадреналина) появляется лишь у аминопропильных производных при деметилировании. Вероятно, что эти два фармакологических эффекта осуществляются неодинаковыми механизмами.

Таблица 9

Влияние холинолитиков на „групповую токсичность фенамина“

Препарат		Фенамин п/к (мг/кг)	Мыши			
название	доза в/б (мг/кг)		всего	из них погибло	леталь- ность (%)	$p \chi^2$
Дистил. вода	—	7,5	40	7	17,5	—
Атропин	10	7,5	40	15	37,5	$<0,02$
Амизил	10	7,5	40	10	25	$>0,05$
Пентафен	20	7,5	40	15	37,5	$<0,02$

Синергизм с фенамином у ими-прамина и ДМИ, с одной стороны, и у хлорацизина и аминопропионильных производных иминодибензила, с другой, имеет, возможно, различное происхождение. В одной из серий опытов было установлено, что холинолитики умеренно, но достоверно повышают «групповую токсичность фенамина» (табл. 9), однако в значительно меньшей степени, чем хлорацизин, № 16, 17 и 18. Усиление «групповой токсичности» происходит от таких доз холинолитиков (10 мг/кг), которые примерно в 10 раз выше доз хлорацизина и препаратов № 16 и 18, увеличивающих «групповую токсичность», но обладающих значительно меньшей центральной холинолитической активностью (по антагонизму с эзерином, ареколином и никотином).

Приведенное сопоставление доз холинолитиков и антидепрессантов говорит о том, что синергизм хлорацизина и № 16, 17 и 18 с фенамином может объясняться частично их холинолитическим действием. В противоположность хлорацизину и № 16, 17 и 18, ими-прамин и ДМИ усиливают «групповую токсичность» не холинолитическим механизмом, так как синергизм с фенамином проявляют весьма малые дозы этих антидепрессантов (0,1—1 мг/кг), которые не обладают холинолитическим действием. Даже в дозе 25 мг/кг ими-прамин и ДМИ не обладают достоверным антагонизмом с эзерином и никотином (см. обзор автора в настоящей книге). По периферическому холинолитическому действию ими-пра-

мин также уступает хлорацизину и аминопропионильным производным иминодибензила (см. ниже).

Подробно вопрос о влиянии холинолитиков на адренергические процессы рассмотрен в обзоре Е. Л. Щелкунова в настоящей книге.

АНТАГОНИЗМ С РЕЗЕРПИНОМ

Противорезерпиновым действием обладают все известные антидепрессанты группы имипрамина [7]. Этим действием они отличаются от близких к ним по химическому строению и многим сторонам фармакологического действия фенотиазинов [13, 15]. Хотя антагонизм с резерпином неспецифичен для антидепрессантов — им обладают препараты разных классов [7] — и поэтому на основании одного этого теста нельзя предсказать антидепрессивное действие в клинике, мы, тем не менее, исследовали этот эффект. Такое решение было принято потому, что, во-первых, помимо антагонизма с резерпином, были исследованы и различные другие эффекты новых препаратов в сравнении с известными антидепрессантами и, во-вторых, все новые препараты — производные иминодибензила, химической группы, почти все разнообразные представители которой, обследованные в клинике, обладают антидепрессивной активностью.

Противорезерпиновое действие новых препаратов в сравнении с антидепрессантами испытано в 32 опытах на 1400 мышах-самках. В каждом опыте сравнивали 4 препарата на группах из 7 или 8 мышей. По техническим условиям сравнить в одном опыте все 6 новых препаратов с 1—2 антидепрессантами было невозможно. Поэтому сравнение разных препаратов было выполнено путем повторных определений в разных сочетаниях препаратов (в равных дозах и в дозах, составляющих равную часть ЛД₅₀), т. е. так, что в конце исследования каждый препарат прошел сравнение со всеми другими препаратами в одних и тех же опытах. Такая процедура сравнения крайне затрудняет представление количественных данных в сводной таблице для всех препаратов, так как степень антагонизма в отдельных опытах была различной в зависимости от окружающей температуры (что особенно важно для гипотермического эффекта), действия резерпина у контрольной группы мышей и других причин.

Ввиду вышеизложенного сводный материал представлен для четырех опытов, выбранных произвольно для каждого препарата из последних исследований (когда уже была хорошо отработана методика), в альтернативной форме (есть или нет достоверный антагонизм с резерпином). Табл. 10 дает возможность оценить только резкие различия в противорезерпиновом действии. Более детальные различия выявлены в специальных экспериментах, обработаны статистически, но не могут быть представлены количественно в рамках настоящей статьи.

Материал табл. 10, как и все другие экспериментальные данные, не вошедшие в таблицу, свидетельствует о том, что препараты № 16, 17 и 18 обладают, подобно антидепрессантам, достоверным антагонизмом с резерпином. Противорезерпиновое действие всех эффективных препаратов проявляется почти исключительно по тестам гипотермии и птоза. Вызываемые резерпином торможение двигательной активности и характерная поза со «сгорбленной спиной» не устраняются даже наиболее сильным антагонистом резерпина — ДМИ.

По силе антагонизма с резерпином препараты располагаются в убывающем порядке: ДМИ — № 16 и хлорацизин — имипрамин — № 17—18. По продолжительности противорезерпинового действия убывающий порядок следующий: ДМИ — имипрамин — № 16—17 и 18 — хлорацизин. Антагонизм ДМИ с резерпином достоверно сохраняется и через 23 ч после введения резерпина, в то время как противорезерпиновое действие хлорацизина, максимально выраженное через 3 ч после резерпина (в этом измерении оно в большинстве опытов превосходит действие

Противорезерпиновое действие антидепрессантов и новых препаратов у мышей

Препарат		Эффекты резерпина (1 мг/кг, в/б) через 4 ч после его введения				
название	доза в/б (мг/кг)	гипотермия	птоз	диарея	торможение двигательной активности	характерная поза ("горб")
Имипрамин	25 и 50	++++	++++	++--	-----	-----
ДМИ	7,5—25	++++	++++	---++	-----+	-----+
Хлорацизин	25 и 37	++++	++++	-----	-----+	-----+
№ 16	25—66	++++	++++	-----+	-----	-----
№ 17	25 и 53	++++	++++	-----	-----+	-----
№ 18	10—30	++--	++--	-----	-----+	-----
№ 23	30—120	-----	-----	-----	-----	-----
№ 25	10—50	-----	-----	-----	-----	-----
№ 33	35 и 110	-----	-----	-----	-----	-----

Примечание. (+) — статистически достоверный антагонизм, (—) отсутствие достоверного антагонизма. Исследованные препараты вводили либо за 15 мин до, либо через 2 ч после резерпина. Ректальную температуру измеряли электротермометром ТСМ-2 при глубине погружения термистора 1,5 см. Птоз оценивали по 4-балльной системе (4 — полный птоз, 1 — начальный птоз, 2 — наполовину прикрытая глазная щель, 3 — почти полный птоз). Двигательную активность оценивали по перемещению мыши, помещенной в центр круглой металлической сетки диаметром 28 см, в течение 30 сек — в альтернативной (достигла ли края) и градуированной (время до подхода к краю — по секундомеру) форме. Таким же приемом оценивали двигательную активность в опытах по испытанию противорезерпинового действия амитриптилина Вернье с соавторами [21].

имипрамина), еще через 2 ч уже значительно ослабевает, а через 23 ч отсутствует полностью.

Отличительной особенностью хлорацизина и в меньшей мере № 16, 17 и 18 является то обстоятельство, что их антагонизм с резерпином выражен наиболее сильно при введении их через 2 ч после резерпина, т. е. за 1 и 2 ч до тех измерений, в которых обнаруживается их наивысшее противорезерпиновое действие. Это говорит о том, что действие хлорацизина, № 16, 17 и 18 развивается довольно быстро и быстрее, чем у имипрамина и ДМИ, которые более эффективны при введении их за 15 мин до резерпина, т. е. за 3 ч 15 мин и за 4 ч 15 мин до измерений.

Быстрым противорезерпиновым действием обладают также холинолитики: амизил, пентафен, их йодметилаты (четвертичные соединения, плохо проникающие в мозг), атропин. Холинолитики, так же как и хлорацизин, № 16, 17 и 18, более эффективны при введении через 2 ч после резерпина. Антагонизм с резерпином хлорацизина и, вероятно, № 16, 17 и 18 обусловлен в значительной мере их сильным М-холинолитическим эффектом, в то время как антагонизм имипрамина и ДМИ не может быть так объяснен, поскольку «противорезерпиновые» дозы этих антидепрессантов не обладают ни М-, ни Н-холинолитической активностью (см. обзор автора в настоящей книге).

Как показывает табл. 10, препараты № 23, 25 и 33 вовсе лишены противорезерпинового действия.

Литературные данные о том, что ДМИ эффективнее имипрамина по антагонизму с резерпином у крыс [20] и мышей [14], и наши данные о том, что у № 18 по сравнению с № 17 менее выражено транквилизи-

рующее действие, которое может маскировать противорезерпиновый эффект, и более — адренопозитивное действие (по синергизму с фенамином при «групповой токсичности» фенамина), побудили нас посвятить часть опытов сравнению в одинаковых условиях противорезерпиновой активности имиπραмина — ДМИ и № 17—18. В четырех выполненных опытах получены однозначные данные. Результаты двух опытов из четырех приведены в табл. 11. Табл. 11 показывает, что противорезерпиновое действие ДМИ достоверно сильнее действия имиπραмина, что согласуется с литературными данными, антагонизм с резерпином № 17 и 18 примерно одинаков с тенденцией к более слабому действию № 18.

Таблица 11

Сравнение противорезерпинового действия имиπραмина и ДМИ, препаратов № 17 и № 18

Препарат		Гипотермия — Δt C°	Эффекты резерпина (1,5 мг/кг, в/б) через 3 ч после его введения					
название	доза в/б (мг/кг)		p	птоз, баллы	p	диа- рея	торможе- ние локомоции	птоз (горб)

Опыт № 1

Дист. вода . . .	—	5,9±0,42	—	4,0	—	1	6	6
Имипрамин . . .	25	3,5±0,4	<0,01	2,4**±0,49	<0,01	3	7	7
ДМИ . . . *	25	1,8±0,24	<0,02	1,5±0,51	<0,01	0	7	7
№ 17	25	4,0±0,24	<0,01	2,8±0,35	<0,01	1	7	7
№ 18	25	4,2±0,84	>0,5 >0,05	2,5±0,22	<0,01	1	7	7

Опыт № 2

Дист. вода . . .	—	4,6±0,77	—	3,7±0,14	—	0	6	7
Имипрамин . . .	50	2,6±0,55	<0,05	0,5±0,36	<0,01	1	7	5
ДМИ	25*	0,5±0,33	<0,01	1,0±0,65	<0,01	3	7	1
№ 17	53	0,9±0,47	<0,01	0,7±0,47	<0,01	1	7	7
№ 18	32	2,1±0,54	>0,05 <0,05	1,4±0,63	<0,01	1	7	7

Примечание. Показатели гипотермии и птоза — средние ± стандартная ошибка для групп из 7 мышей-самок. Остальные показатели — число животных с соответствующими симптомами. В опыте № 2 дозы препаратов равны 33% ЛД₅₀. Подчеркнуты значения, достоверно отличающиеся от контроля.

* ЛД₅₀ ДМИ не определена из-за ограниченного количества препарата.

** Различий в силе антагонизма с резерпином по показателю птоза между отдельными препаратами не установлено.

Необходимо учесть, что преобладание противорезерпинового действия ДМИ над действием имиπραмина могло проявиться еще более отчетливо, если бы в опытах, где мы использовали препараты в дозе 33% ЛД₅₀, была взята более высокая доза ДМИ (меньше отличающаяся от 50 мг/кг имиπραмина).

ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ АДРЕНОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ И ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

1. Кровяное давление кошки. Как впервые установлено Сиггом [16], а впоследствии подтверждено многими авторами [4], в том числе и коллективом нашей лаборатории [8], имипрамин обладает способностью усиливать прессорные эффекты адреналина и норадреналина у кошек, в чем проявляется его адресенсбилизирующее действие, которому приписывают основное значение в механизме антидепрессивного эффекта.

В острых опытах на кошках (13 животных) под нембуталовым наркозом были испытаны препараты № 16 (0,5, 1, 2, и 3,5 мг/кг), № 17 (0,1, 2, 3 и 5 мг/кг), № 18 (1 и 2 мг/кг) в сравнении с имипрамином (1,25, 2 и 2,5 мг/кг) и хлорацизин (1, 3 и 7 мг/кг).

Установлено, что все препараты примерно в равной степени умеренно усиливали прессорный эффект адреналина и норадреналина и более отчетливо уменьшали депрессорный эффект ацетилхолина. Хлорацизин и № 17 отличались несколько более сильным холинолитическим эффектом. Все препараты в максимальных из испытанных доз несколько угнетали дыхание, возможно, из-за углубления наркоза, вызываемого ими.

Точное сравнение силы адресенсбилизирующего и холинолитического действия препаратов в таких опытах крайне затруднено по двум причинам: 1) большой вариабильности этих эффектов в различных опытах и 2) зависимости адресенсбилизирующего действия от уровня кровяного давления, при котором вводят адреналин и норадреналин. Все испытанные препараты, даже в минимальных из использованных доз, снижают кровяное давление, которое длительное время остается сниженным по сравнению с исходным уровнем, при котором произведены первые контрольные («фоновые») инъекции адреналина и норадреналина. Почти всегда введения адреналина или норадреналина делаются на фоне сниженного кровяного давления. Хорошо известно, что чем ниже уровень давления, тем сильнее прессорный эффект симпатомиметических аминов, учитываемый как по абсолютной, так и по относительной величине подъема кровяного давления. Так как испытанные препараты сами вызывали неодинаковое снижение давления, то и вызванное ими усиление прессорных эффектов адреналина и норадреналина нельзя расценивать как критерий для сравнения их адресенсбилизирующего влияния. Дождаться полной нормализации уровня кровяного давления после каждой инъекции антидепрессанта в условиях острого опыта, продолжительность которого ограничена, невозможно. Если резко сократить число проб антидепрессантов, для оценки даже одного препарата (в 2—3 дозах) потребуется несколько острых опытов.

Сказанное выше показывает, что для сравнительной оценки новых препаратов группы имипрамина методика определения периферического адресенсбилизирующего эффекта в острых опытах на кошках не удовлетворяет требованиям простого и быстрого исследования для отбора перспективных антидепрессантов. Однако эта методика может быть использована в ряду других тестов при оценке фармакологической активности какого-либо одного препарата для ответа на вопрос, обладает ли он адресенсбилизирующим эффектом.

2. Перистальтика и тонус изолированной кишки крысы. В 8 опытах испытаны препараты № 16, 17 и 18, имипрамин и хлорацизин в концентрациях 10^{-6} и 10^{-7} (65 проб, на фоне которых

выполнено 112 проб ацетилхолина и адреналина в концентрациях 10^{-7} и 10^{-8}).

Препараты № 16, 17 и 18 в отличие от имипрамина и хлорацизина не снижают исходный тонус кишки. Все препараты не влияли на снижение мышечного тонуса и ослабление перистальтики, вызванные адреналином. Повышение тонуса и усиление перистальтики под влиянием ацетилхолина хлорацизин и № 17 уменьшали в концентрации 10^{-7} , остальные препараты — только в концентрации 10^{-6} . Таким образом, и в опытах на изолированной кишке крысы, как и в опытах с кровяным давлением кошки, установлено периферическое холинолитическое (преимущественно М-холинолитическое) действие новых препаратов.

Обсуждение отдельных сторон фармакологической активности новых препаратов содержится во всех разделах статьи, поэтому в заключение приводятся лишь сводная табл. 12 и выводы.

Таблица 12

Фармакологическая активность-аминопропионильных производных иминодибензила в сравнении с антидепрессантами

	Ими- прамин	ДМИ	Хлора- цизин	№ 16	№ 17	№ 18	№ 23	№ 25	№ 33
Двигательная активность:									
повышение	0	0	0	0	0	0	0	0	0
снижение	+	+	0	0	0	0	0	0	0
Релаксация	+	⊕	0	0	0	0	0	0	0
Гипотермия	+	+	0	+	+	0	+	+	+
Потенцирование наркоза .	+	+	+	+	⊕	0	?	?	?
		дл							
ГТФ*:									
усиление	+	⊕	+	+	+	+	⊕	0	0
ослабление	⊕	+	0	0	0	0	0	0	⊕
Антагонизм с резерпином	+	+	+	+	+	+	0	0	0
Периферический адрено- сенсibilизирующий эф- фект	+	+	+	+	+	+	?	?	?
		дл							
Периферический холино- литический эффект . . .	+	+	+	+	+	+	?	?	?

Примечание. (+) — значительный эффект; (⊕) — слабый, но достоверный эффект; (0) — нет эффекта; дл — данные литературы.

* ГТФ — „групповая токсичность фенамина“.

Выводы

1. Аминопропионильные производные иминодибензила, содержащие у азота боковой цепи диэтильную, диметильную или метильную группы (препараты ИПК-16, 17 и 18), обладают выраженным адренопозитивным и холинонегативным, противорезерпиновым эффектами, превосходящими эффекты имипрамина, и отличаются от имипрамина отсутствием отчетливого транквилизирующего действия.

По фармакологической активности препараты ИПК-16, 17 и 18 близки к хлорацизину и другим аминопропионильным производным фено-тиазина, занимая промежуточное положение между ними и имипрамином.

2. Среди производных иминодибензила переход от аминопропионильных к аминопропионильным производным сопровождается качественно оди-

наков
ходе с
тиазин
ИПК-
налич
влиян
электр
3.
тивны
4.
новой
актив
тиазин
крайн
5.
пионил
к ИП
прами
действ
нием
1. Бел
Рига,
2. Вих
3. Ком
иссле
4. Лап
5. Лап
6. Лап
7. Лап
8. Лап
1962,
9. Шел
10. Bor
11. Кат
12. Лап
13. Ме
14. Ме
15. Ме
16. Sig
17. Sig
18. Ste
19. Ste
20. Sul
21. Ver
683.
COMPA
DERI
A c
following
new β-an
dibenzyl
iminodib
dibenzyl
vatives v

наковыми изменениями фармакологических эффектов, как и при переходе от аминопропиловых к аминопропионильным производным фенотиазина. Меньшая сила некоторых фармакологических эффектов ИПК-16, 17 и 18 по сравнению с хлорацизином обусловлена, вероятно, наличием в молекуле хлорацизина атома хлора, оказывающего сильное влияние на атом серы среднего кольца фенотиазина и распределение электронов по молекуле.

3. Препараты ИПК-16, 17 и 18 могут рассматриваться как перспективные антидепрессанты.

4. Аминопропионильные производные иминодибензила с пиперазиновой группой (ИПК-25 и 33), усиливающей психофармакологическую активность у нейролептиков — аминопропиловых производных фенотиазина, и с морфолиновой группой (ИПК-23) в боковой цепи являются крайне малоактивными.

5. Деметилирование концевой аминогруппы у диметиламинопропионильного производного иминодибензила (переход от ИПК-17 к ИПК-18) сочетается как и у имипрамина (его переход в деметилимипрамин), но в еще большей степени, с ослаблением транквилизирующего действия, но в отличие от имипрамина и ДМИ не сопровождается усилением антагонизма с резерпином.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига, 1959.
2. Вихляев Ю. И. Уч. зап. Инст. фармакологии АМН СССР. М., 1958, 1, 27.
3. Комлош Э., Петец Л. II Венгерск. конф. по вопросам терапии и фармакол. исслед. работ. Резюме докладов. Будапешт, 1962, 80.
4. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 613.
5. Лапин И. П. Фармакол. и токсикол., 1963, 5, 564.
6. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1964, 2, 281.
7. Лапин И. П. Ж. Всесоюз. хим. общества, 1964, 4, 438.
8. Лапин И. П., Хаунина Р. А. и Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 183.
9. Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 9, 1415.
10. Borsy J. a. oth. Arch. int. pharmacodyn., 1960, 124, 1—2, 180.
11. Kato R., Chiesara E., Vassanelli P. Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 357.
12. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1962, 3, 413.
13. Metysova J., Metys J. Activ. nerv. sup., 1963, 5, 172.
14. Metysova J., Metys J. Activ. nerv. sup., 1964, 6, 169.
15. Metysova J., Metys J. Intern. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 361.
16. Sigg E. B. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, Special Suppl. 75.
17. Sigg E. B., Soffer L., Gyermek L. J. Pharmacol. exp. Ther., 1963, 142, 13.
18. Steiner W. G., Himwich H. E. Biochem. Pharmacol., 1963, 12, 687.
19. Steward J., Charest M. P., Herr F. J. Med. Chem., 1963, 6, 338.
20. Sulser F., Watts J., Brodie B. B. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1962, 96, 279.
21. Vernier V. G., Hanson H. M., Stone G. A. Psychosomatic Medicine, 1962, 683.

COMPARATIVE PHARMACOLOGICAL INVESTIGATION OF AMINOPROPIONYLIC DERIVATIVES OF IMINODIBENZYL AND IMIPRAMINE AND CHLORACIZINE

I. P. Lapin

A comparative study in mice, cats and isolated intestine of rats was made of the following drugs: imipramine (I), chloracizine (CA), desmethylinipramine (DMI) as well as the new β -aminopropionylic derivatives of iminodibenzyl, namely diethylaminopropionyl-iminodibenzyl (No. 16), dimethylaminopropionyl-iminodibenzyl (No. 17), methylaminopropionyl-iminodibenzyl (No. 18), morpholinopropionyl (No. 23), methylpiperazinopropionyl-iminodibenzyl (No. 25) and hydroxyethylpiperazinopropionyl-iminodibenzyl (No. 33). All derivatives were used as hydrochlorides.

LD₅₀ i. p. in mice are very similar for all the drugs (150, 110, 200, 160, 95, 355, 145 and 338 mg/kg, respectively). Small (1% of LD₅₀) and large (33% of LD₅₀) doses of all these drugs do not change the exploratory locomotor activity of mice. The only exception is I which in large doses significantly inhibits motor activity. Large doses of CA and No. 16 interfere with the extinction of the exploratory reflex. All of products tested with the exception of I do not produce relaxation of muscles. No. 16 and No. 17 (but not No. 18) like CA potentiate the hypnotic effect of hexenal and ethanol but in a lesser degree than I. All preparations excepting CA and No. 18 have moderate hypothermic effect.

Small doses of all the drugs, excepting No. 23, No. 25 and No. 33, increase „amphetamine group toxicity“ in mice. This effect is most marked in the case of CA, No. 16 and No. 18. Large doses of No. 16, No. 17 and No. 18 have no effect on this phenomenon. Large doses of CA increase „amphetamine group toxicity“, whereas large doses of I decrease it.

All products tested possess antireserpine action in mice (the exceptions are No. 23, No. 25 and No. 33). Comparison of No. 18 (desmethyl No. 17) and No. 17 and of DMI and I in counteracting reserpine-produced hypothermia and ptosis in mice showed that No. 18 and No. 17 are equal in potency, whereas DMI is much stronger than I.

CA, No. 16, No. 17 and No. 18 have slight peripheral adenosensitizing (experiments on cats) and cholinolytic (experiments on cats and on isolated rat intestine) effects.

These new preparations as potential antidepressants occupy an intermediate position between CA and I.

О ЗНАЧЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ХОЛИНОЛИТИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА

Е. Л. Щелкунов

Лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. И. П. Лапин)

В отечественной литературе вопрос о возможном значении центрального холинолитического действия в механизме антидепрессивного эффекта не подвергался обсуждению, в зарубежной литературе его касались в единичных публикациях [28, 29, 97]. Учитывая это обстоятельство и практическую важность темы, в настоящей статье рассматриваются некоторые факты и соображения по этому вопросу.

При анализе данного вопроса важно учитывать две теоретические предпосылки наибольшего значения. Первую предпосылку представляет разработанное Гессом [67] представление об эрготропной и трофотропной системах промежуточного мозга, интегрирующих соответственно высшие симпатические и парасимпатические центры вегетативной нервной системы с «анимальным» отделом нервной системы (двигательные функции) в целостные функциональные объединения. При этом эрготропная система обеспечивает соматическую и вегетативную мобилизацию организма, связанную с повышенными энергетическими затратами и направленную на активную деятельность вовне: пищедобывательная активность, ориентировка, защита, нападение и т. п. Трофотропная же система интегрирует осуществление репаративных функций организма, связанных с восстановлением «энергетического потенциала», что коррелировано с уменьшением двигательной активности и имеет место при сне, пищеварении, отдыхе и т. п. Чередование дневной активности и ночного сна у животных дневного образа жизни может служить классическим примером нормальных физиологических переходов от доминирования одной системы к доминированию другой. Таблица иллюстрирует основные признаки, характеризующие преобладающую активность эрго- или трофотропной системы.

Эрготропная и трофотропная системы, по Гессу, находятся во взаимном функциональном уравнивании. В последнее время Бро-

ди с сотрудниками [36, 37, 44] было подчеркнуто значение норадреналина, как наиболее вероятного медиатора эрготропной системы, во многом совпадающей с адренергическими структурами восходящей активирующей ретикулярной формации и гипоталамуса.

Стимуляция диэнцефальных систем резерпином и ЛСД
(по Броди, 1959)

Объект	Трофотропная стимуляция (или эффект резерпина)	Эрготропная стимуляция (или эффекты ЛСД, мескалина)
Поведение	Снижение воли и адинамия. Снижение реактивности на ощущаемые раздражители. Сонливость. Сон с активным смыканием век	Усиление инициативных и эмо- циональных ответов. Повыше- ние реактивности на ощущае- мые раздражители. Пробуж- дение. Возбуждение
Скелетные мышцы	Снижение мышечного тонуса и локомоторной активности. Общая атония	Повышение мышечного тонуса и локомоторной активности. Двигательное возбуждение
Дыхание Зрачок	Угнетение Миоз	Активация Мидриаз
Автономная система	Снижение кровяного давления Брадикардия Гипотермия	Повышение кровяного давления Тахикардия Гипертермия

Эта же группа авторов выдвинула гипотезу, согласно которой серотонин является медиатором возбуждения в высших парасимпатических центрах (трофотропная система) или, во всяком случае, регулятором их функций, в пользу чего приводится большой ряд косвенных данных. Такое представление о нейро-гуморальной роли серотонина не является, однако, таким общепризнанным, как представление о медиаторной роли норадреналина в эрготропной системе. Следует также иметь в виду, что как эрго-, так и трофотропная системы являются именно системами и, по всей вероятности, каждая из них включает в себя нейроны и, следовательно, медиаторы, не одного, а разных типов. Последнее обстоятельство, однако, не противоречит попыткам установления «основного» для каждой системы медиатора, что имело бы большое практическое значение.

Второй важной предпосылкой является представление о медиаторной роли ацетилхолина. Представление о передаче ацетилхолином возбуждения как в периферических, так и в центральных синапсах может считаться достаточно обоснованным значительной совокупностью фактов [10, 18, 51, 52, 53, 79, 84, 76, 81 и др.] и является в настоящее время общепринятым. Можно определенно сказать, что это представление обосновано сравнительно наибольшим количеством экспериментальных фактов, ввиду чего ацетилхолин можно смело поставить на первое место среди других биогенных моноаминов (норадреналин, серотонин), рассматривающихся в настоящее время в качестве возможных нейро-гуморальных передатчиков (медиаторов) возбуждения в мозгу.

Вопрос об участии холинергических синапсов в функционировании трофотропной системы в настоящее время выяснен недостаточно. Однако, исходя из всей совокупности фактов о медиаторной роли ацетилхолина, можно с достаточным основанием предположить, что холинергические синапсы играют существенную роль в функционировании высших парасимпатических центров, что и было сделано рядом авторов в более

или менее определенной форме [16, 17, 28, 29, 57, 87, 100, 101]. В последнее время получены и некоторые экспериментальные факты, подтверждающие такое представление [6, 75].

Как указывалось, в концепции о трофотропной и эрготропной системах существенным является представление об их взаимном функционировании. С этой точки зрения преобладание трофотропной системы может быть достигнуто двумя способами: 1) непрямым — подавлением высших симпатических центров и 2) прямым — стимуляцией высших парасимпатических центров.

Первое достигается применением нейролептиков фенотиазинового ряда (аминазин, стелазин, трилафон и др.) или производными бутирофенона (галоперидол, галоанизон и др.). Оба ряда соединений являются центральными адренолитиками, что подтверждает представление о существенности адренергических синапсов для функционирования эрготропной системы.

Второй механизм — активирование высших парасимпатических центров — по Броди и соавторам, лежит в основе действия резерпина, выделяющего из связанной формы большие количества высокоактивного свободного серотонина, который, по представлению этих авторов, возбуждает высшие парасимпатические центры (альтернативное понимание действия резерпина заключается в том, что он истощает в нервной ткани содержание адренергического медиатора норадреналина и действует, таким образом, непрямым путем — подавлением высших симпатических центров [11, 40, 41]).

Классическим примером несбалансированного патологического возбуждения эрготропной системы могут, по-видимому, служить маниакальные состояния, которые купируются упомянутыми выше нейролептиками. Примечательно, что все эти нейролептики, обуславливающие преобладание высших парасимпатических центров, обладают также антипсихотическим, «антишизофренным» действием [87].

Подобным же образом сдвиг равновесия в «эрготропную» сторону может быть достигнут, во-первых, прямой стимуляцией высших симпатических центров путем введения центральных адреномиметиков (фенамин, первитин, риталин, ЛСД и др.). Вторым теоретически мыслимым путем является не прямой путь — путь подавления высших парасимпатических центров, что сдвигало бы равновесие в пользу эрготропной системы. Существующие теории о биохимически-медиаторных механизмах лекарственной терапии депрессий фактически исходят или хорошо увязываются с представлением о патологически фиксированном преобладании при депрессиях трофотропной системы над эрготропной, что в еще более яркой форме проявляется при некоторых органических заболеваниях промежуточного мозга (сонная болезнь, нарколепсия). По-видимому, такое представление является достаточно адекватным для простых, классических депрессий, протекающих без возбуждения и характеризующихся психомоторной заторможенностью.

Так, Плетчер и сотр. [88, 89] привели ряд доводов в пользу того, что антидепрессивное действие ингибиторов МАО обусловлено именно их способностью тормозить фермент моноаминоксидазу, разрушающий норадреналин и серотонин (см. статью Р. А. Хауниной в настоящем сборнике). В большом количестве работ Броди и сотрудники привели много экспериментальных фактов и соображений, позволяющих связать стимулирующие эффекты ингибиторов МАО, выявляемые в эксперименте на животных, с накоплением в мозгу именно норадреналина, выполняющего функции медиатора высших симпатических центров, но не серотонина [36, 37, 44]. Наиболее распространенным и почти общепризнан-

ным представлением относительно механизма антидепрессивного действия ингибиторов МАО является поэтому представление о повышении уровня свободного норадреналина в высших симпатических центрах, что определяет повышение их функции и, в конечном итоге, терапевтический антидепрессивный эффект. Этот эффект, таким образом, связывается с адренопозитивным действием. Хотя препараты группы ингибиторов МАО обладают также определенной холинолитической активностью, это привлекало внимание лишь преимущественно в связи с атропиноподобным побочным действием этих лекарств и в связи с их обнаруживавшимся гипотензивным действием.

Другая группа антидепрессивных препаратов, родоначальником которой является имипрамин (тофранил), не обладает, как известно, практически значимой способностью тормозить МАО [14]. В отношении имипрамина, а впоследствии и других препаратов этой группы [115], большой интерес вызвала гипотеза Сигга [103] об адреносенсибилизирующем (а шире — об адренопозитивном) действии имипрамина как основе его антидепрессивного эффекта. Эта гипотеза получила широкое признание психиатров и психофармакологов, что нашло свое отражение и в отечественных публикациях [8, 9]. Хотя уже первые исследования [8] выявили холинолитическое действие имипрамина, выраженное значительно более ярко, чем его адренопозитивное действие, которое появляется лишь в довольно узком диапазоне доз и концентраций, это обстоятельство не привлекло особого внимания исследователей, может быть потому, что известно очень много препаратов, обладающих холинолитическим, но не антидепрессивным действием.

Если в случае классических эндогенных депрессий имеется сдвиг в сторону преобладания высших парасимпатических центров над симпатическими и если принять, что в нормальном функционировании трофотропной системы существенную роль играют холинергические синапсы, о чем говорилось выше, то можно допустить, что преобладание эрготропной системы (повышение центрального симпатического тонуса, в том числе увеличение психомоторной активности, подвижности, возбудимости и т. п.) может быть достигнуто препаратами с центральным холинолитическим действием, способным блокировать относительное преобладание высших парасимпатических центров. Как же обстоит в действительности с холинолитическим действием антидепрессивных препаратов?

Практическое значение при лечении депрессивных состояний имеют упоминавшиеся выше две группы соединений: 1) имипрамин и его производные и 2) ингибиторы моноаминоксидазы.

Периферическое холинолитическое действие имипрамина, клинически проявляющееся, в частности, в его побочных эффектах (сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации), хорошо известно, на что обращено специальное внимание в ряде работ [8, 16]. Данные электрофизиологических исследований выявляют сходство электроэнцефалографических эффектов имипрамина с эффектами типичных холинолитиков [16], а возможность уменьшения эзерином нарушений условнорефлекторной деятельности, вызываемых имипрамином [16], и подавление имипрамином ареколинового и треморинового тремора [97, статья Е. Л. Щелкунова в настоящем сборнике: «Выявление в эксперименте...»] выявляют холинолитический компонент в действии имипрамина на высшие отделы центральной нервной системы. Есть основания предполагать, что терапевтический эффект имипрамина обусловливается его монометилловым аналогом, деметилимипрамином, являющимся метаболитом имипрамина [8]. Деметилимипрамину свойственны те же

побочные эффекты, что и имипрамину: сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации и т. п. [25, 76, 78, 83, 90]. Интенсивность этих побочных эффектов деметилимипрамина, по мнению одних авторов, такова же, как у имипрамина [76], по мнению других — заметно меньше, чем у имипрамина [25, 90]. Во всяком случае, эти побочные эффекты говорят о холинолитическом действии деметилимипрамина.

К этой группе антидепрессивных препаратов относится также амитриптилин — соединение, совмещающее структурные признаки имипрамина и хлорпротиксена (труксал, тарактан) — производного тиоксана. Сам хлорпротиксен является нейролептиком, но обладает примерно в 7 раз более сильным холинолитическим действием, чем аминазин [82, 86]. Интересно отметить, что хлорпротиксен, в отличие от аминазина и большинства фенотиазиновых транквилизаторов, нашел широкое применение при лечении депрессивных больных [46, 50, 92, 93, 117]. Сильное холинолитическое действие хлорпротиксена очень ярко выявляется, в частности, в его атропиноподобных побочных эффектах [7, 21, 26, 48, 50, 61, 64, 92, 93, 104, 105, 107, 110, 113, 117]. Что касается амитриптилина, то в эксперименте *in vivo* и *in vitro* четко выявляется его сильное как периферическое [55, 91, 108, 109, 114, 115], так и центральное [91] холинолитическое действие. Оно выражено значительно сильнее, чем у имипрамина [55, 114]. Особенностью холинолитического действия амитриптилина сравнительно с атропином является большая выраженность центрального холинолитического компонента действия сравнительно с периферическим [91]. При исследовании условнорефлекторной деятельности холинолитическое действие амитриптилина проявляется в некоторых характерных особенностях эффекта, общих с холинолитиками [114]. В клинических работах отмечаются атропиноподобные побочные эффекты амитриптилина [20, 24, 31, 34, 35, 49, 54, 62, 63, 71, 72, 94, 102, 106, 112, 116]. Таким образом, периферическое и центральное холинолитическое действие является общим для всех антидепрессантов группы имипрамина.

Блокирование холинергических синапсов ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), относящимися к химически различным классам соединений, показано на ряде объектов: верхнем шейном ганглии кошки [58, 59], изолированном френико-диафрагмальном препарате крысы [22], изолированном предсердии морской свинки [85]. В этих опытах для блокирования холинергической передачи требовались концентрации ингибиторов МАО от 10^{-3} до 10^{-5} М. На наркотизированных собаках было также показано, что ипрониазид ослабляет повышение кровяного давления, обусловленное внутривенным введением никотина или ацетилхолина после атропинизации [73]. Эти эффекты ацетилхолина и никотина обуславливаются, как известно, стимуляцией холинорецепторов симпатических ганглиев и надпочечников. Гертнер [59] полагает, что ингибиторы МАО действуют не непосредственно на систему ацетилхолин — холинестераза, а именно вследствие своей способности блокировать МАО, обуславливая тем самым накопление в синапсе какого-то биогенного амина, контролирующего (тормозящего) синаптическую передачу. В пользу такого представления автор приводит, в частности, свои данные о наличии прямой корреляции между выраженностью ганглиоблокирующего действия и относительной активностью торможения МАО и об отсутствии блокирования при этом возбуждающего эффекта вводимого в перфузионную жидкость ацетилхолина, а также данные об отсутствии влияния ингибиторов МАО на выделение ацетилхолина в синапсе при преганглионарном раздражении. Следует, однако, иметь в виду, что блокирование холинергической передачи наблюдается не

только в симпатическом ганглии, но и в других холинергических синапсах и что, по данным других авторов, при этом блокируются также синаптические ответы на ацетилхолин [22] и на никотин [85]. То обстоятельство, что для блокирования холинергической передачи требуются относительно большие концентрации ингибиторов МАО, не может явиться в данном случае серьезным затруднением в признании ганглиоблокирующего действия ингибиторов МАО. Следует принять во внимание возможность неравномерного распределения ингибиторов МАО в тканях и их постепенного концентрирования в области синаптических мембран при хроническом введении. Гертнер полагает, что, поскольку ганглиоблокирующее действие ингибиторов МАО обусловливается торможением МАО, то и в этом отношении должен отчетливо проявляться тот эффект кумуляции, который так отчетливо выступает при ингибировании МАО. Положительное свидетельство клинической практики в этом отношении можно рассматривать как дополнительное подтверждение его предположения о механизме ганглиоблокирующего действия ингибиторов МАО.

Вопрос о механизме холинолитического и, в частности, ганглиоблокирующего действия ингибиторов МАО не является существенным в плане данного рассмотрения. Существенным является вопрос о наличии такого действия, и клиническая практика дает на него совершенно определенный положительный ответ. Указания на атропиноподобные побочные эффекты ингибиторов МАО (сухость во рту, запоры, нарушение аккомодации и др.), наряду с гипотензивным их действием, встречается почти в каждой более или менее детальной клинической работе [3, 24, 60, 66, 69] и во всех обзорных работах, посвященных клиническому применению ингибиторов МАО [39, 68, 95, 98 и др.]. В отдельных клинических работах приводятся интересные количественные данные о частоте побочных эффектов при лечении ингибиторами МАО.

По Флуди и соавт. [цит. по 3], из 3586 больных запоры наблюдались у 823, а гипотензия — у 99. Другие авторы приводят более высокие цифры. По Мастер и Донозо [77], при лечении ипрониазидом (74 случая) запоры и сухость во рту наблюдаются (каждый симптом) примерно у $\frac{1}{3}$ больных. По Эйду [24], при лечении фенелзином сухость во рту наблюдается у 40%, запоры — у 30%, нарушение аккомодации — у 20% больных; при лечении изокарбоксазидом сухость наблюдается у 30%, нарушение аккомодации — у 26% больных. Частота этих побочных эффектов близка к таковой от амитриптилина и тофранила (каждый препарат исследован на 100 больных). Вышеприведенные данные скорее приуменьшены, чем завышены, так как наличие побочного эффекта обычно отмечается уже при значительной его выраженности, что относится в первую очередь к депрессивным больным.

Наиболее детальный и развернутый клинический анализ побочных эффектов ипрониазида в их связи проведен Цезарманом [42] на 191 больном сердечно-сосудистыми заболеваниями. Был продемонстрирован параллелизм между побочными эффектами ипрониазида и эффектами атропина и ганглиоблокаторов (тетраэтиламмония, гексония) в их действии на ряд систем, органов и функций. Было показано, что подавление стенокардитических болей и степень понижения кровяного давления находятся в прямом соотношении с другими «побочными» эффектами ипрониазида как по интенсивности, так и по времени появления.

На основании клинического анализа был сделан вывод, что ипрониазид обладает длительным и обратимым ганглиоплегическим действием и что его гипотензивный эффект обусловлен именно этим действием. Поучительно, что именно эта и подобные клинические работы

определили последующую постановку экспериментов, направленных на выяснение ганглио- и холинолитического действия ингибиторов МАО. Наиболее компетентные исследователи МАО Плетчер, Гей и Целлер в своем исчерпывающем обзоре об ингибиторах МАО за 1960 г. [88] отмечали, что хотя механизм падения кровяного давления после ипрониазида не выяснен до конца, но вполне может быть связан, как и запоры, с ганглиоблокирующим действием препарата, а сухость во рту, по-видимому, может быть сведена к нарушению функций вегетативной нервной системы.

Заключая, можно сказать, что если гипотензивный эффект ингибиторов МАО определяется, по всей вероятности, их ганглиоблокирующим действием, то в отношении таких атропиноподобных эффектов, как сухость во рту, запоры и др., остается еще не выясненным, в какой степени, помимо ганглиолитического (Н-холинолитического), они обуславливаются периферическим М-холинолитическим действием ингибиторов МАО. Не исключено также, что последний эффект связан с изменением обмена серотонина в слизистой кишечника. Существенно, что и второй группе антидепрессантов, ингибиторам МАО, также свойственно холинолитическое, или, шире, антихолинергическое действие.

По-видимому, холинолитическое действие антидепрессивных препаратов является не просто более или менее случайным «аккомпанементом», сопровождающим основную мелодию их антидепрессивного действия, но играет определенную роль в механизме последнего. По всей вероятности, существенное значение имеет упомянутое выше изменение соотношения холино- и адренореактивных структур мозга в результате холинолитического действия препаратов. Это изменение соотношения должно проявляться, конечно, как в изменениях на субклеточном ферментном уровне, так и во вполне определенных нейрофизиологических взаимодействиях между различными нервными «центрами».

Данные современной нейрофизиологии дают достаточно материалов для различных более или менее правдоподобных предположений о возможных конкретных вариантах таких взаимодействий или, говоря шире, о возможных нейрофизиологических механизмах, осуществляющих стимулирующий (тонизирующий) эффект холинолитических препаратов. Так, можно представить себе, что торможение определенных холинергических структур, находящихся в реципрокных соотношениях с восходящей активирующей системой, таких, как таламо-кортикальная диффузная система [70, 81] и как система гиппокампа [2], будет высвобождать ретикулярную формацию от их тормозящих влияний и способствовать общему повышению тонуса. Подобное предположение о том, что тонизирующее действие тофранила осуществляется через гиппокамп, было высказано Ангьялом [23] и И. П. Лапиным [8]. Данные Монье и Круппа [80] о действии имипрамина на неспецифическую систему таламуса можно соотнести с подобной схемой лишь с определенными оговорками и допущениями, так как эти авторы показали, что имипрамин тормозит неспецифические вентролатеральные ядра таламуса, но повышает, как и хлорпромазин, возбудимость среднеталамической рекрутирующей системы [12, 80]. Можно отметить, что если функциональное значение холинергических синапсов в ретикулярной формации среднего мозга вызывает споры, то их роль в функционировании более высоких, в частности, таламических неспецифических систем с самого начала не подвергалась сомнению [1, 4, 15]. То обстоятельство, что, по некоторым данным [5], не удастся получить активации ЭЭГ холиномиметиками при полном отделении вышележащих отделов мозга от среднего мозга, является весьма интересным и заслуживает специального изучения. Не

исключено, что оно обусловлено преимущественным возбуждением тормозящих холинергических структур в такой постановке опытов.

Далее, можно предполагать, что отношения своеобразной реципрокности между холин- и адренергическими структурами могут складываться уже на уровне гипоталамуса, подобно тому, как это было выявлено Калюжным [6] в отношении взаимной реципрокности пищевых и оборонительных условных и безусловных реакций, по-видимому, осуществляемых соответственно холин- и адренергическими структурами. Этим автором, исследовавшим условнорефлекторную деятельность кроликов, было показано, что введение в одни и те же структуры заднего гипоталамуса адекватных количеств кристаллического норадреналина через вживленные канюли вызывает усиление оборонительных условных и безусловных рефлексов и торможение пищевых, а введение кристаллического карбохолина вызывает усиление пищевых и реципрокное торможение оборонительных условных рефлексов. Эти результаты сопоставимы с данными Малмо [75], показавшего, что у крыс, «работающих» по методике самостимуляции электротоком через электроды, вживленные в септальную область, регулярно наблюдалось замедление сердечной деятельности при электрическом раздражении. Это позволило автору высказать предположение, что эффект «награды» (подкрепления, вероятнее всего — пищевого характера), по-видимому, связан с парасимпатической («успокаивающей») реакцией вегетативной нервной системы.

Наконец, в последнее время экспериментально показано наличие в ретикулярной формации мозгового ствола «синхронизирующих» или «вызывающих сон» систем нейронов, функция которых может быть антагонистической по отношению к функции восходящей активирующей системы [13, 43]. В блестящих экспериментах микроинъекциями ацетилхолина и адреналина в одни и те же точки мостовой и бульбарной ретикулярной формации Курвиль и соавторы [45] обнаружили, что ацетилхолин обуславливает уменьшение корковых потенциалов, вызванных редкими электрическими раздражениями оптического перекреста (хиазмы) и одновременное появление в корковой ЭЭГ медленных синхронизированных волн, характерных для сонного состояния. Инъекции адреналина вызывали противоположные эффекты. На основании дополнительных данных авторы предполагают, что ацетилхолин обуславливает свой эффект скорее путем возбуждения нейронов, принадлежащих к тормозной системе, чем путем непосредственного торможения активирующих нейронов, и что возбуждение этих нейронов может, вероятно, непосредственно влиять на таламические и кортикальные процессы, а не только путем торможения активирующей системы. Авторы приходят к выводу о наличии в ретикулярной формации двух антагонистических восходящих систем: активирующей адренергической и тормозящей холинергической, начинающихся соответственно в мезенцефалической и каудальных областях мозгового ствола.

Две последние нейрофизиологические схемы представляются нам в настоящее время наиболее обоснованными и позволяют хорошо представить себе возможный механизм стимулирующего действия препаратов, обладающих центральным холинолитическим компонентом действия. Отметим, что стимулирующее действие холинолитиков на мелких лабораторных животных хорошо известно и отмечалось при использовании условнорефлекторных методик и регистрации двигательной активности как в старых работах [74], так и, в особенности, в ряде работ самого последнего времени [32, 57, 64, 65, 111].

Помимо прямого или косвенного стимулирующего действия анти-

депрессивных препаратов, несомненно, может иметь первостепенное значение седативный, тормозной компонент их действия, уменьшающий или выключающий патологическое возбуждение, наблюдающееся при большинстве депрессий (страх, тревога, беспокойство и пр.). Этот момент справедливо отмечался некоторыми авторами в отношении препаратов группы имипрамина и амитриптилина [47, 99, 115]. Несомненно, что этот седативный эффект в значительной степени может обеспечиваться в ряде случаев за счет центрального холинолитического компонента действия препаратов, подавляющего как корковые, так и подкорковые холинергические синапсы. Сильное тормозящее действие имипрамина на корковые клетки, даже превосходящее таковое хлорпромазина, было, в частности, показано электрофизиологически Монье и Круппом [80].

Говоря о различных нейрофизиологических схемах, следует помнить о бурном развитии современной нейрофизиологии, определяющем недостаточную общепризнанность большинства ее фактов и, как следствие, гипотетичность большинства ее представлений. Поэтому для фармаколога и в деле изыскания новых антидепрессивных препаратов накопление и систематизация фактов о медиаторном профиле («спектре») действия эффективных в этом отношении препаратов имеет несравненно большее значение, чем самые стройные нейрофизиологические гипотезы о механизме их эффективности.

По всей вероятности, было бы упрощением связать механизм антидепрессивного лечебного эффекта только с одной стороной действия препаратов — например, только с их центральным адренопозитивным или холинолитическим действием, хотя усиленное внимание к каждой из этих сторон представляется глубоко оправданным.

Точка зрения относительно большого значения адренопозитивного эффекта является сейчас широко распространенной. Для иллюстрации возможного значения центрального холинолитического действия приведем работу Биля с соавторами, явившуюся результатом большого труда целого коллектива [29]. В этой работе, исходящей из представления о значении холинергических синапсов в центрах «трофотропной», по Гессу, системы и озаглавленной «Холинергическая блокада как подход к разработке новых психотропных агентов», приводятся итоги исследования большого ряда соединений по их периферическому холинолитическому и центральному возбуждающему действию. Авторы приходят к ряду интересных выводов, в частности, что только те из сложных глицольных эфиров пиперидина и пирролидина, которые обладают сильным (как атропин) холинолитическим действием, оказывают также выраженное стимулирующее действие на центральную нервную систему, хотя некоторые сильные периферические холинолитики и не обладают стимулирующим центральным действием. В итоге проведенной авторами работы удалось получить препарат, оказавшийся клинически эффективным антидепрессантом — дитран [19]. Можно также упомянуть о довольно широком применении, которое нашло при лечении депрессивных состояний сочетание холинолитического препарата бенактизина (амизила) с мепробаматом.

Накапливающийся фактический материал постепенно приводит к осознанию неслучайности, закономерности связи антидепрессивного действия с холинолитическим. Это находит отражение в отдельных как экспериментальных [26, 30, 56, 97], так и клинических работах [34, 100, 101]. Зельбах [100, 101] связывает терапевтический эффект имипрамина с его холинолитическим действием, сдвигающим регуляторный баланс высших вегетативных центров в пользу симпатических иннерваций.

Нам представляется, что такой сложный результирующий итог,

как антидепрессивный эффект, связан не с одной стороной действия препарата, пусть даже такой важной, как адренопозитивный или холинотонический эффект, а с определенным спектром или профилем активности, в котором эти стороны действия могут играть важную роль. Это тем более справедливо, что о некоторых «медиаторных аспектах» действия лекарств мы, возможно, в настоящее время еще не имеем представления, и что число таких аспектов или сторон будет увеличиваться с прогрессом наших знаний о химической медиации в мозгу. В этом спектре, или «профиле» действия, по-видимому, очень важным является соотношение интенсивности разных сторон действия препарата. Так, например, в «профиль» аминазина и других нейролептиков фенотиазинового ряда также входит центральный холинолитический компонент. Однако эти препараты по своему основному действию резко отличаются от антидепрессантов, так как центральное холинолитическое действие представляется второстепенным по сравнению с центральным адренолитическим эффектом этих препаратов, отражающим основную специфику их действия.

Очень интересно, что, как упоминалось, у хлорпроликсена при почти равном адренолитическом действии холинолитическое действие выражено примерно в 7 раз сильнее, чем у аминазина, и что, соответственно, хлорпроликсен, в отличие от аминазина, нашел применение при лечении депрессий или психических заболеваний, в картине которых имеется депрессия.

В данном обсуждении был затронут вопрос о возможном значении центрального холинолитического компонента действия антидепрессивных препаратов. Нам представляется, что в настоящее время эта сторона действия антидепрессантов может быть поставлена на второе место после адренопозитивного эффекта. Само центральное адренопозитивное действие в большей или меньшей степени обусловливается холинолитическим действием антидепрессантов (см. статью о методике феноминовой стереотипии в настоящем сборнике).

Исходя, в частности, из соображения о существенности холинолитического компонента действия для антидепрессивной активности, был рекомендован к клиническому испытанию в качестве антидепрессанта хлорацизин, обладающий, подобно препаратам группы имидамина, адренопозитивным и холинолитическим действием, но значительно менее выраженным седативным эффектом. Первые результаты клинических исследований, по-видимому, подтверждают правильность представления, что сочетание холинолитического и адренопозитивного действия является существенной составной частью в фармакологическом «спектре» антидепрессивных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брэдли Ф. Б. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 119—141.
2. Виноградова О. С. Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы. М., 1961.
3. Галенко В. Е., Наджаров Р. А. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 7, 1099—1103.
4. Денисенко П. П. Фармакол. и токсикол., 1962, 1, 8—15.
5. Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. Фармакол. и токсикол., 1962, 6, 643—651.
6. Калюжный Л. В. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 2, 318—325.
7. Каубиш В. К. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 6, 881—885.
8. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 613—628.
9. Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 183—189.
10. Михельсон М. Я. Успехи совр. биол., 1945, 20, 1, 67—94.

11. Михельсон М. Я., Щелкунов Е. Л. Симпозиум: Влияние психотропных препаратов на высш. нервн. деятельность. Л., 1963, 43—134.
12. Монье М. Резюме докладов 2-й Венгерской конференции по вопросам терапии и фармакологических исследовательских работ. Будапешт, 1962, 105—106.
13. Морuzzi Дж. В кн.: Электрофизиологическое исследование высшей нервной деятельности. М., 1962, 216—240.
14. Хаунина Р. А., Лапин И. П. *Вопр. мед. химии*, 1963, 2, 184—188.
15. Химвич Г. Э. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., 1962, 159—162.
16. Щелкунов Е. Л. *Ж. высш. нервн. деят.*, 1962, 5, 939—947.
17. Щелкунов Е. Л. *Ж. высш. нервн. деят.*, 1963, 4, 740—747.
18. Экклс Д. *Физиология нервной клетки*. М., 1959.
19. Abood L. G., Biel J. H. *International Rev. Neurobiol.*, 4, 1962.
20. Aivazian G. H. *Dis. nerv. Syst.*, 1962, 23, 7, 410.
21. Alvares-Ude F. *Medicamenta*, 1961, 35, 266.
22. Amman A., Anderson E. G. *Pharmacologist*, 1961, 3, 2, 73; *Psychopharmacol. Abstr.*, 1961, 8, 1915.
23. Angyal L. *Wien. med. Wschr.*, 1960, 110, 781.
24. Ayd F. J. *Dis. Nerv. Syst.*, 1961, 22, 5, 32.
25. Ban T. A., Lehman H. E. *Canad psychiat. Ass. J.*, 1961, 86, 22, 1030.
26. Benesova O., Trinerova J. *Biochem. Pharmacol.*, 1963, 12, Suppl., 57.
27. Bengel Th., Uher W. *Med. Klin.*, 1962, 57, 62; *Psychopharmacol. Abstr.*, 1962, 4, 660.
28. Biel J. H., Nuhfer P. A., Conway A. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 80, 3, 551.
29. Biel J. H., Nuhfer P. A., Hoya W. K., Leiser H. A. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 1, 251.
30. Bohdanecký Z., Benesova O. *Biochem. Pharmacol.*, 1963, 12, Suppl. 57.
31. Borenstein P., Dabbach M., Bles G., Roussel A. *Rev. Neurologique*, 1962, 106, 225.
32. Bovet D., Gatti G. L. *Report on the 2nd International Pharmacol. Congress*. Prague, 1963.
33. Bratlund H. *Acta psychiat. Scand.*, 1961, 37, 4, 295.
34. Bratlund H., Stromgren L. S. *Ugeskr. Laeg.*, 1961, 123, 37, 1267.
35. Brick H., Doub W. H., Perdue W. C. *Dis. Nerv. Syst.*, 1962, 23, 572.
36. Brodie B. B., Shore P. *Ann. N. J. Acad. Sci.*, 1957, 66, 631.
37. Brodie B. B., Spector S., Shore P. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 2, 2, 548.
38. Cairncross K. D., Gershon S., Gust J. D. *J. Neuropsychiatry*, 1963, 4, 4, 224.
39. Catell J. P., Malitz S. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 117, 449.
40. Carlsson A., Lindquist T., Magnusson T. *Nature (Lond.)*, 1957, 180, 1200.
41. Carlsson A. *Neuropsychopharmacology*, 2. Amsterdam, 1961, 417.
42. Cesarman T. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 80, 988.
43. Cordeau J. P., Manica M. *EEG. clin. Neurophysiol.*, 1959, 11, 551.
44. Costa E., Gessa G. L., Hirsh C., Kuntzman B., Brodie B. B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 196, 1, 118.
45. Courville J., Walsh J., Cordeau J. P. *Science*, 1962, 138, 973.
46. Crepax P., Fadiga E., Volta A. *Boll. Soc. Ital. biol. Sperim.*, 1961, 37, 2, 66.
47. Dittfurth H. *Med. Exp. (Basel)*, 1960, 2, 147.
48. Endrizzi G. *Rassegna di Neuropsichiatria*, 1961, 15, 319; *Psychopharmacol. Abstr.*, 1962, 4, 584.
49. Fahí T. *Am. J. Psychiat.*, 1962, 119, 171.
50. Feer H. M. F., Strässle M. *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, 90, 600.
51. Feldberg W. S. *Physiol. Rev.*, 1945, 25, 596.
52. Feldberg W. S. *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 85.
53. Feldberg W. S. In: *Metabolism of the Nerv. System*. Lond. — N. Y., 1957.
54. Feldman P. E. *Dis. nerv. Syst.*, 1961, 22, 5, 27.
55. Frank J., Villani C., Ellis A., Teichman C., Bigos C. J. *Med. Pharm. Chem.*, 1962, 5, 2, 373.
56. Gatti G. L., Bovet D. In: *Psychopharmacological Methods. Proc. of a Symposium on the Effects of Psychotropic Drugs on Higher Nervous Activity held in Prague from 30 October to 2 November 1961*. 1963, 50—57.
57. Gellhorn E. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1953, 56, 2, 201.
58. Gertner S. B. *Nature*, 1959, 183, 4663, 750.
59. Gertner S. B. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 131, 2, 223.
60. Gottfries C. G. *Acta psychiat. Scand.*, 1961, 36, 4, 539.
61. Gross H. *Dis. Nerv. Syst.*, 1961, 22, 9 (1), 502.
62. Gross H. *Wien. med. Wschr.*, 1961, 111, 15, 256.
63. Gschlacht V. E. *Praxis*, 1962, 51, 657.

64. Harris L. S. Fed. Proc., 1961, 20, 1, 395.
65. Harris L. S. Biochem. Pharmacol., 1961, 8, 1, 92.
66. Herck J. van. Acta Neurol. Psychiat. Belg., 1961, 61, 7, 631.
67. Hess W. K. Das Zwischenhirn. Syndrome, Lokalisation, Funktionen. Basel, 1954.
68. Hollister L. E. New Engl. J. Med., 1961, 264, 8, 399.
69. Holt J. P., Wright E. R., Hecker A. O. Am. J. Psychiat., 1960, 117, 5, 533.
70. Hunter J., Jasper H. H. EEG. Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 305.
71. Lambert P. A., Charriot G. a. oth. J. Med. Lyon, 1962, 1008, 625; Psychopharmacol. Abstr., 1962, 6, 1155.
72. Lay G. Psychopharmacologia (Berl.), 1963, 4, 3, 206.
73. Leuson L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 963.
74. Macht D. J. Pharmacol. exp. Ther., 1924, 22, 35.
75. Malmo R. Science, 1961, 133, 3459, 1128.
76. Mann A. M. Canad. med. Ass. J., 1962, 86, 495.
77. Master A. M., Donoso E. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, 80, 1020.
78. Meduna L. J., Abood L. G., Biel J. H. J. Neuropsychiat., 1961, 2, 232.
79. Michelson M. J. Activ. Nerv. Super. (Praha), 1961, 3, 2, 140.
80. Monnier M., Krupp P. Schweiz. med. Wschr., 1959, 89, 430.
81. Monnier M., Kalberer M., Krupp P. XXI Intern. Congr. physiol. sci., 1959.
82. Nielsen J. M., Neuhold K. Acta pharmacol. toxicol., 1959, 15, 335.
83. Oltman J., Friedman S. Am. J. Psychiat., 1962, 119, 370.
84. Paton W. D. M. Ann. Rev. Physiol., 1958, 20, 431.
85. Pepeu G., Roberts M., Schanberg S., Giarmann N. J. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 132, 2, 131.
86. Petersen P. V., u. a. Arzneimittel-Forsch., 1958, 8, 395.
87. Pfeiffer C. C. Intern. Rev. Neurobiol., 1959, 1, 195.
88. Pletscher A., Gey K. F., Zeller P. Progress in Drug Research, 2. Basel, 1960, 418.
89. Pletscher A. Dtsch. med. Wschr., 1961, 86, 14, 647.
90. Pödlinger W. Psychopharmacologia (Berl.), 1963, 4, 302.
91. Rathburn R. C., Slater J. H. Psychopharmacologia (Berl.), 1963, 4, 114.
92. Ravn J. Wien. klin. Wschr., 1960, 72, 192.
93. Ravn J. Am. J. Psychiat., 1961, 118, 3, 227.
94. Ravn J., Rud C. Ugeskr. Laeg., 1961, 123, 37, 1271; Psychopharmacol. Abstr., 1961, 11, 2702.
95. Remvig J. Nord. Psykiat. Tidskr., 1961, 15, 2, 121.
96. Sabelli H., Levin J., Toman J. Fed. Proc., 1961, 20, 1, Pt 1, 393.
97. Sabelli H. C., Levin J. J., Toman J. E. P. Rev. Soc. argent. biol., 1961, 37, 5—6, 87.
98. Scherbel A. L. Arch. Intern. Med., 1961, 107, 1, 37.
99. Schiele B. C. JAMA, 1962, 181, 126.
100. Selbach H. Wien. med. Wschr., 1960, 110, 11, 264.
101. Selbach H. Med. Exp., 1962, 7, Suppl., 133.
102. Settel E. Clinical med. (Winnetka), 1961, 8, 10, 1949; Psychopharmacol. Abstr., 1961, 11, 2655.
103. Sigg E. B. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, Special Suppl., 75.
104. Sladki E., Prusinski A. Ther. Umschau, 1961, 18, 462—467; Psychopharmacol. Abstr., 1962, 4, 571.
105. Smith M. E. Am. J. Psychiat., 1963, 120, 1, 76.
106. Skarbek A., Smedberg D. J. Ment. Sci., 1962, 108, 859; Psychopharmacol. Abstr., 1962, 6, 1159.
107. Soulairac A. Ann. méd-psychol. 1961, 119, 1, 73; Psychopharmacol. Abstr., 1961, 9, 2066.
108. Stanley O. a. oth. J. Org. Chem., 1962, 27, 230.
109. Stewart J., Charest M. P., Herr F. J. med. Chem., 1963, 6, 3, 338.
110. Stowsand D. Medizinische Welt, 1961, 4, 197.
111. Taeschler M., Weidman H., Cerletti A. Schweiz. med. Wschr., 1962, 92, 48, 1542.
112. Thalmann R. Praxis, 1962, 51, 671; Psychopharmacol. Abstr., 1962, 9, 2066.
113. Uhde C. Ther. d. Gegenw., 1961, 100, 5, 263.
114. Vernier V. G. Dis. nerv. Syst., 1961, Suppl., 22, 5, 7.
115. Vernier V. G., Hanson H. M., Stone C. A. In: The first Hahnemann Symposium on Psychosomatic Medicine. Philadelphia, 1962, 683.
116. Weiss L. D., Pressmann M. D. Psychosomatics, 1961, 2, 4, 293.
117. Zürcher H., Gürtler J. Praxis, 1962, 51, 111; Psychopharmacol. Abstr., 1962, 4, 663.

ON THE SIGNIFICANCE OF THE CENTRAL CHOLINOLYTIC COMPONENT IN THE ANTIDEPRESSIVE EFFECT

E. L. Schelkunov

The concept of the importance of the adrenopositive effect in the mechanism of antidepressive action is widely accepted. On the basis of an analysis of experimental and clinical data from the literature on the pharmacology and side-effects of antidepressants of the imipramine group and of MAO inhibitors, and also on the basis of his own data obtained in the comparative pharmacological investigation of imipramine and chloracizine, the author suggests that the cholinolytic action, which is a characteristic of all antidepressants, is not a concomitant accidental effect, but is specific and important for the "pharmacological spectrum" of antidepressants.

The author discusses some data from the literature concerning the stimulant and antidepressive effects of cholinolytics and other medications with the central cholinolytic component of action. The proposed neurophysiological mechanisms underlying these effects are discussed. At the same time the author stresses the idea that the establishment of the biochemical-mediator "spectrum" or "profile" of action of psychotropic drugs is of paramount importance for the pharmacologist, and far more valuable than the best constructed neurophysiological hypotheses on the mechanism of action of psychopharmacological agents.

The author believes that according to the whole complex of data the central cholinolytic component of action of antidepressants might be placed on the second place after the central adrenopositive action on its possible importance for antidepressive action.



раб
ни
ме
бол
на
ме
пре
все

зин
лом

наб
с
мом

рап
под
цеп
рат
рец
ния

ана

ВЛИЯНИЕ ИМИПРАМИНА НА РЕФЛЕКСЫ С ИНТЕРОЦЕПТОРОВ

Ф. А. Левтова

Лаборатория экспериментальных неврозов
(руководитель — проф. В. Н. Мясищев)
и отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий)

К настоящему времени накопилось уже много экспериментальных работ, посвященных разностороннему фармакологическому исследованию антидепрессанта имипрамина¹ [1, 4, 5, 6, 7, 8, 10 и др.]. Тем не менее вопрос о механизме его действия остается невыясненным. Еще более неопределенными являются представления о влиянии тофранила на процессы и механизмы, лежащие в основе депрессии [7]. В экспериментальных работах исследованы отдельные звенья механизма антидепрессивного действия тофранила, а поэтому эти работы не охватывают всех сторон влияния препарата на организм [1, 7].

В прежних исследованиях были представлены данные, что аминазин, сходный по некоторым фармакологическим эффектам с тофранилом, подавляет интероцептивные рефлексy у животных [2, 3].

В клиническом исследовании (совместно с П. И. Слуцкиной) мы наблюдали, что не только аминазин, но и тофранил угнетают рефлексy с интероцепторов у психически больных с ипохондрическим синдромом [8].

Такое однотипное действие столь разных по своему конечному терапевтическому эффекту препаратов побудило нас предпринять более подробное исследование влияния тофранила на рефлексy с интероцепторов. Мы полагали, что правильно начать анализ действия препарата на нервную систему с изучения его влияния на периферические рецепторы. Полученные данные могут быть использованы для выяснения механизма действия тофранила.

Т. Я. Хвиливицким [9] используется терапевтический эффект для анализа патогенеза и патофизиологической основы психических нару-

¹ В нашей работе применялся швейцарский препарат тофранил.

шений. Можно рассчитывать, что предпринятое нами исследование окажется полезным и для этого, поскольку выяснит некоторые стороны механизма терапевтического действия тофранила.

Методика. Работа проводилась в острых опытах на кошках, наркотизированных 20%-ным раствором уретана в количестве 0,8—1 г/кг. Исследовалось влияние тофранила на безусловные рефлексy с хеморецепторов тонкого кишечника, с механорецепторов мочевого пузыря, с рецепторов синокаротидной рефлексогенной зоны и рефлексy при раздражении электрическим током *n. tibialis*, *n. vagus* и *plexus mesentericus*.

Рефлексy с хеморецепторов изучались путем перфузии изолированных органов в целостном организме по методу В. Н. Черниговского [10]. Изолированный в сосудистом отношении отрезок кишечной петли перфузировался подогретым до 38°С оксигенированным раствором Рингер—Локка. Иннервация кишки сохранялась интактной. В качестве химических раздражителей были использованы различные концентрации ацетилхолина, никотина и хлористого калия, которые вводились шприцем непосредственно в артерию кишечной петли.

Механорецепторы мочевого пузыря раздражались раздуванием его под контролем манометра до давления 60—90 мм рт. ст.

Рефлексy с каротидного синуса изучались путем зажатия общего ствола сонной артерии на 15 сек.

Для исследования рефлексов с нервов применялось раздражение нервных стволов синусоидальным током с частотой в 50 гц в секунду и напряжением от 1 до 5 в. Сила раздражения подбиралась таким образом, чтобы вызываемый прессорный рефлекс соответствовал по величине рефлексам на другие раздражители.

Показателем возбудимости интероцепторов являлась интенсивность рефлекторных реакций сосудодвигательного и дыхательного центров при раздражении исследуемых нами рефлексогенных зон.

Кровяное давление регистрировалось в сонной артерии ртутным манометром, дыхание — капсулой Маррея, соединенной с трахеей животного.

Всего поставлено 43 острых опыта с общим числом исследований рефлекторных реакций, равным 437.

Результаты опытов. Вначале в 11 опытах было проверено влияние разных концентраций тофранила на возбудимость хеморецепторов тонкого кишечника при непосредственном кратковременном контакте с ними. После исследования особенностей рефлекторных реакций сосудодвигательного и дыхательного центров на ацетилхолин, никотин и хлористый калий в ток перфузионной жидкости вводился тофранил и вновь проверялись рефлексy с хеморецепторов на эти же раздражители.

Сам тофранил в дозе от 12 до 60 мг не оказывает заметного раздражающего действия на хеморецепторы. Только в отдельных опытах, под влиянием больших доз препарата, можно было наблюдать незначительное рефлекторное повышение кровяного давления. Во всех этих опытах под влиянием тофранила наблюдалось угнетение рефлексов с хеморецепторов, степень которого зависит от применяемой дозы препарата.

В дозе 0,12 мг тофранил вызывает незначительное и кратковременное подавление рефлекторных реакций. Уменьшение рефлексов на 20—50% их исходной величины происходит уже при введении 0,24 мг тофранила. Через 10 мин, в течение которых происходит отмывание кишечной петли раствором Рингер—Локка, величина рефлексов восстанавливалась до исходного уровня.

В
вожда
умень
ных р
цептор
исход
Б
цептор
зионно
ются
дается
этом б

тель. Та
ная ре
до слаб
достига
При
исчезаю
Так
часто и
только у
вышаю
Дей
торы пр
ния, так
ших доз
В да
вает то
дуги. Дл
внутри
Эти
ВЫЯСНИТЬ

Введение 0,5 мг тофранила в ток перфузионной жидкости сопровождается более выраженным угнетением деятельности рецепторов и уменьшением рефлексов на 30—68% в зависимости от величины исходных рефлексов. Через 30 мин после воздействия возбудимость хеморецепторов начинает восстанавливаться, а через 1 ч 30 мин достигает исходного уровня (рис. 1).

Более значительные нарушения функциональных свойств хеморецепторов наблюдаются при увеличении содержания препарата в перфузионной жидкости до 1—2 мг. В этих опытах рефлексы резко подавляются или полностью исчезают на 30—40 мин. В дальнейшем наблюдается частичное восстановление возбудимости хеморецепторов. При этом более отчетливо проявляются рефлексы на сильный раздражи-

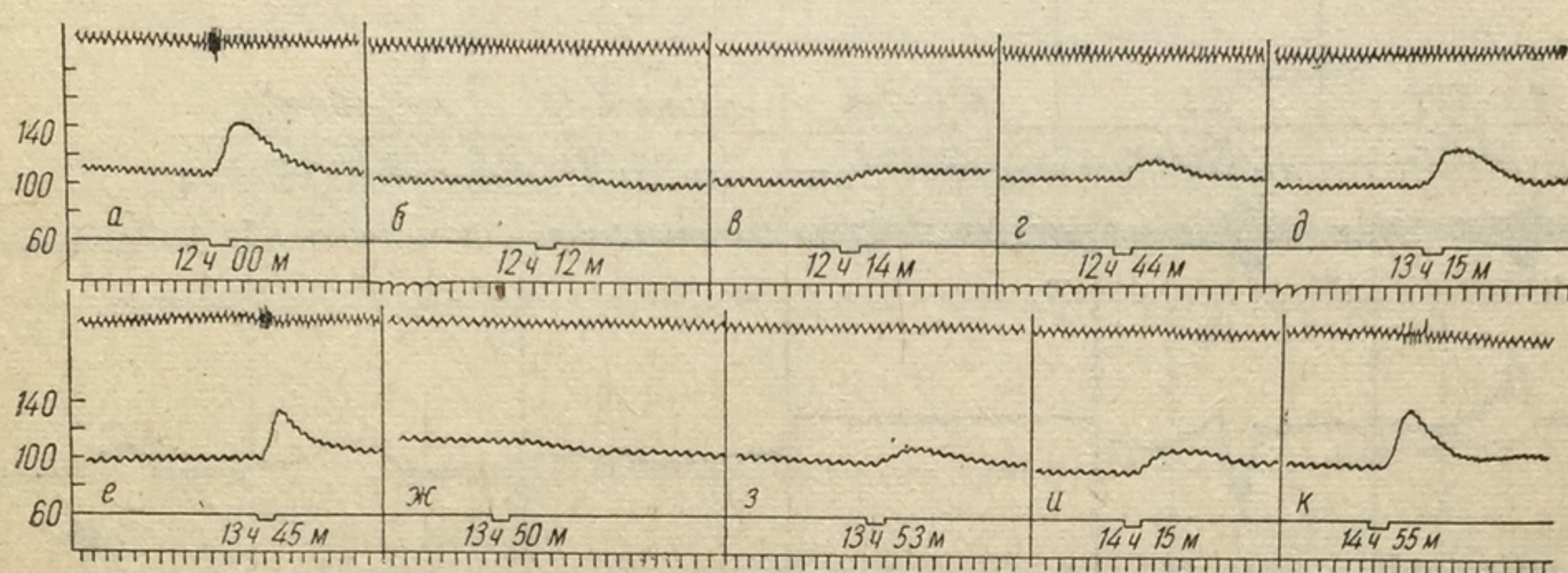


Рис. 1. Сосудодвигательные и дыхательные рефлексы с хеморецепторов тонкого кишечника до и после введения тофранила в сосуды изолированной петли.

а — реакция на раздражение ацетилхолином (10 γ) до введения тофранила; б — реакция на введение в сосуды изолированной петли 1 мг тофранила; в, г, д, е — динамика изменений рефлекторных реакций на введение в сосуды изолированной петли (10 γ) ацетилхолина через разное время (от 2 мин до 1 ч 45 мин) после введения тофранила; ж — реакция на повторное введение в сосуды изолированной петли 0,5 мг тофранила; з, и — снижение величины рефлекторных реакций на введение в сосуды изолированной петли 10 γ ацетилхолина через 3 мин и 25 мин после повторного введения тофранила; к — восстановление рефлекторной реакции на ацетилхолин через 1 ч 5 мин после повторного введения тофранила. Опыт № 8 от 20/II 1961 г. Кошка, вес 4 кг.

Значение кривых (сверху вниз): дыхание, кровяное давление в сонной артерии, нулевая линия кровяного давления, отметка раздражения, отметка времени (5 сек).

тель. Так, например, в то время как на ацетилхолин (10 γ) рефлекторная реакция со стороны кровяного давления с 18 мм рт. ст. снижается до слабопрессорной, величина рефлекса на хлористый калий (42 мг) достигает 20 мм рт. ст. при исходной величине рефлекса в 44 мм рт. ст.

При дозе тофранила 2,5—3 мг и выше рефлексы с хеморецепторов исчезают и не восстанавливаются в течение 3—4 ч наблюдения.

Таким образом, тофранил вызывает резкое угнетение, а весьма часто и полное выключение хеморецепторов. Угнетению подвергаются не только умеренно выраженные рефлексы, но и большие рефлексы, превышающие 25—30 и 40 мм рт. ст.

Действие, оказываемое тофранилом в малых дозах на хеморецепторы при прямом контакте, носит характер функционального выключения, так как при отмывании рефлексы вновь восстанавливаются. В больших дозах тофранил вызывает необратимое угнетение хеморецепторов.

В дальнейших опытах предстояло выяснить, какое влияние оказывает тофранил на возбудимость центральных звеньев рефлекторной дуги. Для этого препарат вводился парентерально (внутримышечно и внутривенно) в дозе 0,5—4 мг/кг.

Эти опыты представляют интерес и в том отношении, что позволяют выяснить влияние препарата на рефлекторную возбудимость сосудодви-

гательного и дыхательного центров не только к раздражениям с хеморецепторов, но и с других самых разнообразных рефлекторных полей. Это имеет существенное значение для выяснения устойчивости к тофранилу различных афферентных систем.

При внутримышечном введении тофранила (10 опытов) рефлексы со всех изучаемых нами зон подвергались угнетению уже через 15—

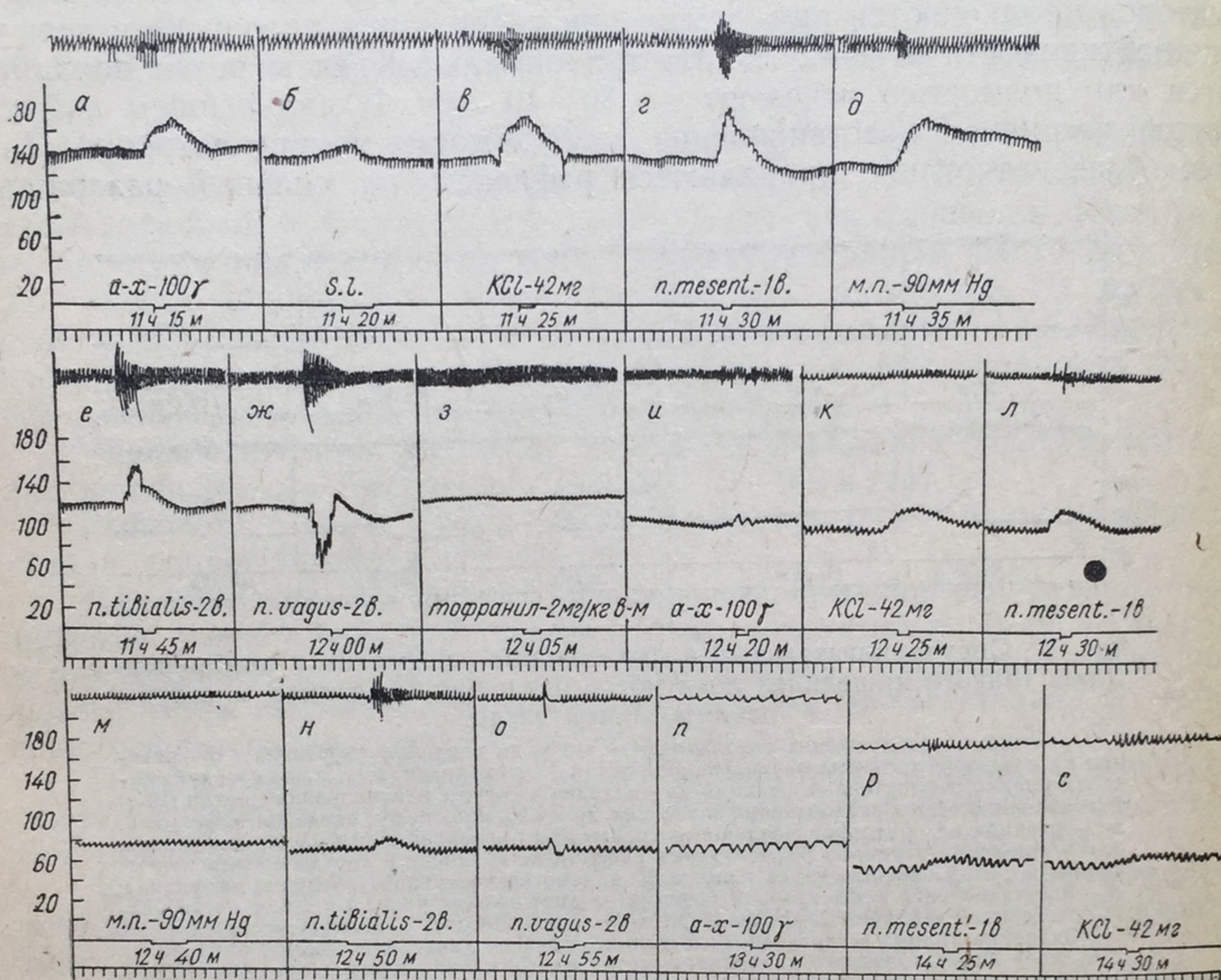


Рис. 2. Рефлексы с хеморецепторов тонкого кишечника, рецепторов каротидного синуса, механорецепторов мочевого пузыря и к раздражению электрическим током брыжеечного сплетения, большеберцового и блуждающего нервов до и после внутримышечного введения тофранила.

а, б, в, г, д, е, ж — исходные рефлексы; з — реакция на внутримышечное введение тофранила в дозе 2 мг/кг; и, к, л — уменьшение рефлексов на ацетилхолин, хлористый калий и с брыжеечного сплетения через 15—30 мин после введения тофранила; м — исчезновение рефлексов с мочевого пузыря через 35 мин после введения тофранила; н, о, — резкое уменьшение рефлексов с большеберцового и блуждающего нервов через 45—50 мин после введения тофранила; п, р, с — почти полное исчезновение рефлексов на ацетилхолин, хлористый калий и с брыжеечных нервов через 1,5—2,5 ч после введения тофранила. Опыт № 25 от 17/IV 1961 г. Кот, вес 4,2 кг. Значение кривых то же, что и на рис. 1.

20 мин после инъекции. Максимум угнетающего действия наблюдался через 1—1,5 ч после введения. К этому времени рефлексы или извращаются или полностью исчезают (рис. 2).

В ряде опытов рефлексы восстанавливаются через 3—4 ч после введения, но, как правило, исходного уровня не достигают. Внутривенное введение тофранила (9 опытов) вызывает быстрое и глубокое угнетение рефлекторных реакций уже в дозе 0,5—1 мг/кг. При этих же дозировках рефлексы довольно быстро восстанавливались и достигали исходного уровня через 1—1,5 ч после введения (рис. 3).

Как видно из представленного рис. 3, внутривенное введение тофранила вызывает существенные сдвиги со стороны кровяного давления

и дь
на 3
терн
оста
хара
ампл

вним
море

180
140
100
60

180
140
100
60

220
180
140
100
60

Р
то
элек

а, б,
зе 1
после
и чер
синус

тения,
мом, п
предпо
ранило
сит, п
дуги.

Ус
тение
решил
дистых
хеморе
кароти
химиче
(6 опы

и дыхания. Кровяное давление в зависимости от дозы препарата падает на 30—80 мм рт. ст. Изменения со стороны дыхания особенно характерны и резко выражены. Сразу же после инъекции наблюдается полная остановка дыхания на 50—90 сек, затем оно приобретает периодический характер с длительными паузами и только через 45—65 мин частота и амплитуда дыхания достигают исходного уровня.

В опытах с парентеральным введением препарата обращает на себя внимание то обстоятельство, что динамика изменений рефлексов с хеморецепторов тонкого кишечника и нервных веточек брыжеечного спле-

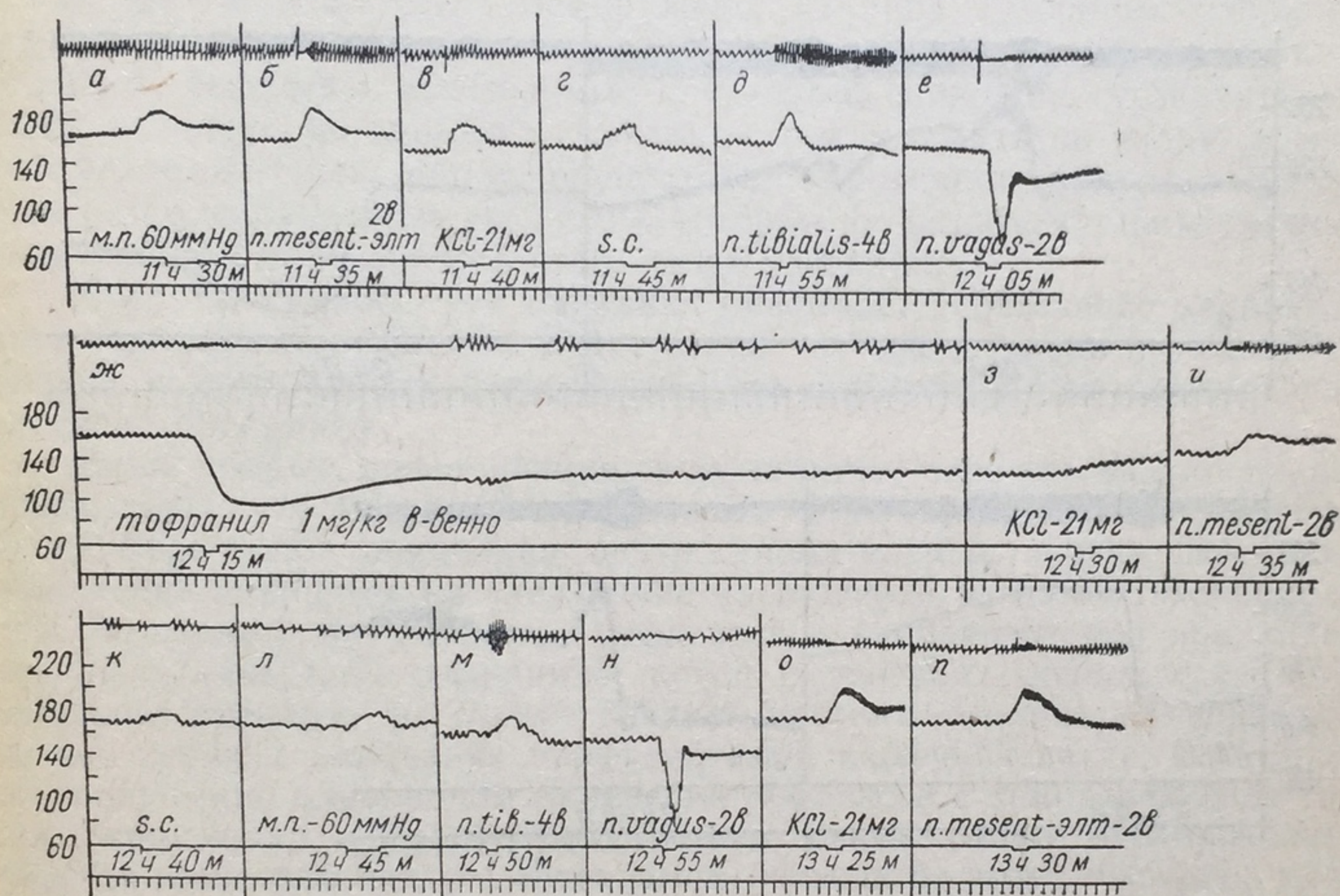


Рис. 3. Рефлексы с механорецепторов мочевого пузыря, хеморецепторов тонкого кишечника, с рецепторов каротидного синуса и к раздражению электрическим током брыжеечного сплетения, большеберцового и блуждающего нервов до и после внутривенного введения тофранила.

а, б, в, г, д, е — исходные рефлексы; ж — реакция на внутривенное введение тофранила в дозе 1 мг/кг; з, о — реакция на раздражение хлористым калием через 15 мин и через 1 ч 10 мин после введения тофранила; и, п — реакция на раздражение брыжеечного сплетения через 10 мин и через 1 ч 15 мин после введения тофранила; к, л, м — уменьшение рефлексов с каротидного синуса, мочевого пузыря и большеберцового нерва через 25 — 40 мин после введения тофранила. Опыт № 24 от 11/IV 1961 г. Кот, вес 4 кг. Значение кривых то же, что и на рис. 1.

тения, связывающих изолированный участок кишечной петли с организмом, протекает совершенно параллельно (см. рис. 2 и 3). Это позволяет предположить, что торможение рефлекторных реакций, вызванное тофранилом, связано не с его действием на рецепторные аппараты, а зависит, по-видимому, от влияния на центральные звенья рефлекторной дуги.

Установив, что парентеральное введение тофранила вызывает угнетение тканевых интероцепторов различных рефлексогенных зон, мы решили выяснить особенности влияния препарата на рефлексы с сосудистых хеморецепторов, типичными представителями которых являются хеморецепторы каротидного синуса. Известно, что хеморецепторы синус-каротидной зоны отвечают возбуждением на действие разнообразных химических раздражителей. В связи с этим в наших экспериментах (6 опытов) для определения характера и особенностей рефлексов с хе-

морецепторов каротидного синуса внутривенно вводился цититон. Инъекция 0,2 мл цититона ведет к резкому и длительному возбуждению дыхания и двухфазному подъему кровяного давления. Считают, что такая реакция на дыхание в основном зависит от возбуждения хеморецепторов каротидного синуса, в меньшей мере — хеморецепторов аортальной зоны и еще меньше — от прямого влияния на дыхательный центр.

Эти опыты представляют интерес и в том отношении, что в отличие от других изучаемых нами рефлексогенных зон афферентный путь от

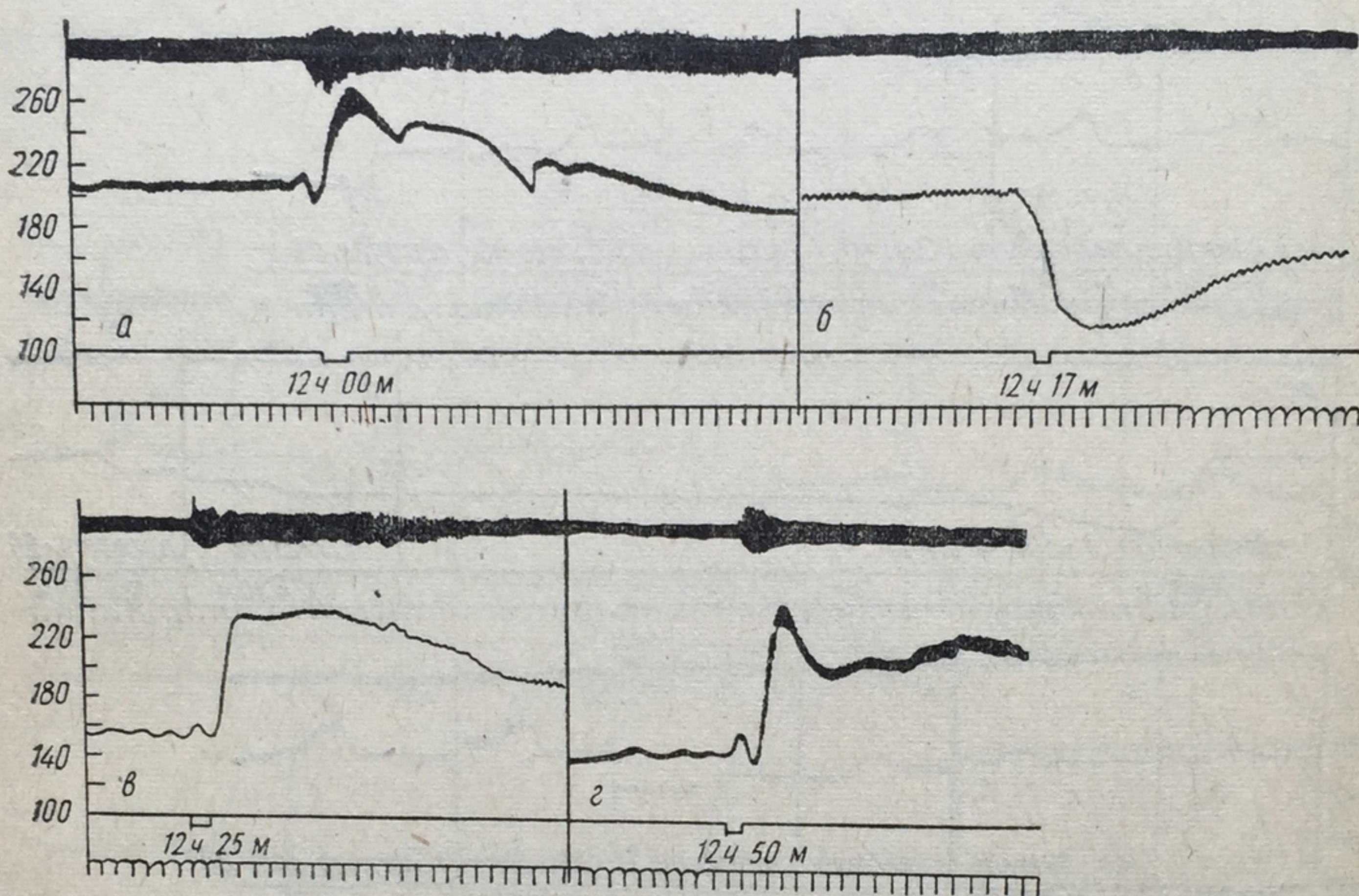


Рис. 4. Рефлексы с хеморецепторов каротидного синуса на цититон до и после внутривенного введения тофранила.

а — исходные рефлексы на цититон — 0,2 мл внутривенно; б — реакция на внутривенное введение тофранила в дозе 2 мг/кг; в, г — рефлексы на цититон через 25 мин и 50 мин после введения тофранила. Опыт № 35 от 12/VI 1961 г. Кот, вес 3,8 кг. Значение кривых то же, что и на рис. 1.

хеморецепторов каротидного синуса является более коротким, проходит в продолговатый мозг, минуя спинной. Эти анатомические особенности могут способствовать решению вопроса о месте приложения действия тофранила в центральной нервной системе.

Указанные опыты ставились таким образом, что после установления характера рефлексов на цититон внутривенно вводился тофранил (в дозе 0,5—2 мг/кг) и в различные сроки после инъекции вновь исследовались рефлекторные реакции на цититон.

Следует отметить, что в отличие от предыдущей серии опытов (см. рис. 3) внутривенное введение тофранила после исходных проб на цититон не оказывает подавляющего влияния на дыхание даже в дозе 2 мг/кг. Можно полагать, что такой эффект связан с теми рефлекторными влияниями с хеморецепторов каротидного синуса, которые длительно изменяют возбудимость дыхательного центра. Очевидно, что в условиях повышенной возбудимости последнего тормозящее влияние тофранила на дыхание не проявляется.

Что касается рефлексов на цититон, то они под влиянием тофранила несколько подавляются, но в отличие от реакций с других ре-

цепторных полей остаются достаточно выраженными в течение всего периода наблюдения (1,5—2 ч) (рис. 4). Более наглядно это различие представлено в дополнительной серии опытов, в которой параллельно изучалось действие тофранила на рефлексы, вызываемые цититоном и раздражением большеберцового нерва синусоидальным током напряжением в 2 в. После установления исходных особенностей изучаемых рефлексов внутривенно вводился тофранил и вновь проверялись рефлексы на дыхание и кровяное давление, возникающие при введении цититона и при электрическом раздражении большеберцового нерва.

В этих опытах было обнаружено, что под влиянием тофранила рефлексы при раздражении нерва резко угнетаются или полностью исчезают; рефлексы, вызываемые цититоном, снижались незначительно. Такое различие, по-видимому, связано с тем, что цититон является сильным раздражителем для хеморецепторов каротидного синуса, вызывающим резко выраженные рефлексы, которые, по-видимому, не могут быть заторможены применяемой нами дозой тофранила.

Итак, выяснилось, что тофранил оказывает угнетающее влияние на интероцептивные рефлексы. Естественно, что мы захотели выяснить, где именно в центральной нервной системе осуществляется блокирующее действие препарата.

Наши данные, позволяющие лишь частично ответить на этот вопрос, показывают, что местом блокирующего действия препарата являются непериферические окончания центростремительных нервов. Это предположение опирается на следующие наблюдения из наших экспериментов. Во-первых, на угнетении рефлексов с хеморецепторов при парентеральном введении тофранила, когда в условиях полной сосудистой изоляции препарат не может оказать прямого влияния на периферические нервные окончания перфузируемой кишечной петли. Во-вторых, на совершенно однородном изменении рефлексов с хеморецепторов тонкого кишечника и брыжеечных нервов, связывающих изолированный участок кишечной петли с организмом. Исходя из этого, очевидно, можно признать, что влияние тофранила на рефлексы с интероцепторов связано с воздействием препарата на центральные отделы рефлекторной дуги. В связи с этим предстояло уточнить, в каком именно отделе центральной нервной системы проявляется блокирующее влияние тофранила на интероцептивные рефлексы. Для этого была поставлена серия экспериментов (7 опытов), в которых изучалось влияние тофранила на рефлексы с интероцепторов в условиях децеребрации.

Перерезка мозга производилась между передними и задними буграми четверохолмия.

Через 40—60 мин после этой операции исследовались особенности рефлекторных реакций со всех применяемых нами рецепторных полей, затем внутривенно вводился тофранил и вновь изучался характер этих же рефлексов.

В этих опытах прежде всего обращает на себя внимание своеобразная двухфазная реакция со стороны дыхательного центра в ответ на внутривенное введение тофранила (рис. 5).

Как видно из представленного рисунка, в первой фазе наблюдается длительное, весьма характерное возбуждение дыхания: значительно увеличивается частота и амплитуда дыхательных движений. Затем резко наступает тормозная фаза, при которой дыхание полностью останавливается на 50—70 сек, после чего приобретает периодический характер, и только через 40—60 мин дыхание восстанавливается. В большом числе этих опытов торможение дыхательного центра было настолько резко выражено, что животные погибали от остановки дыхания.

В условиях децеребрации тофранил оказывает глубокое угнетающее влияние на интероцептивные рефлексы. Уже через 4—7 мин после введения препарата рефлексы резко подавляются, затем полностью исчезают без тенденции к восстановлению в течение 1—1,5 ч наблюдения (см. рис. 5).

Опыты с децеребрацией позволяют заключить, что область в центральной нервной системе, на которую оказывает прямое влияние тоф-

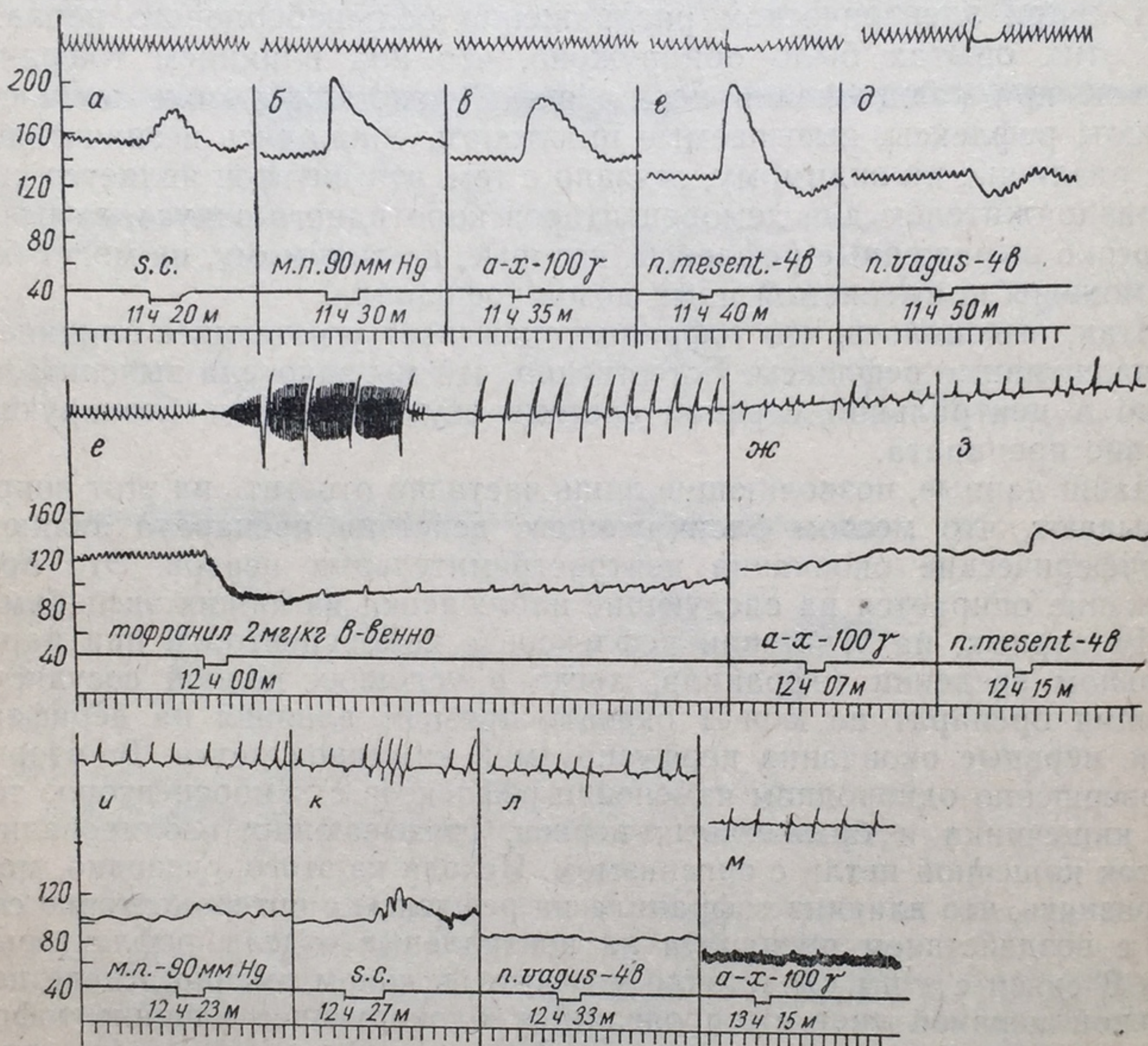


Рис. 5. Рефлексы с рецепторов каротидного синуса, с механорецепторов мочевого пузыря, с хеморецепторов тонкого кишечника, брыжеечного сплетения и блуждающего нерва у децереброванного кота до и после внутривенного введения тофранила.

а, б, в, г, д — исходные рефлексы; е — реакция на внутривенное введение тофранила в дозе 2 мг/кг; ж, м — резкое уменьшение и исчезновение рефлексов на ацетилхолин через 7 мин и 1 ч 45 мин после введения тофранила; з — резкое уменьшение рефлексов с брыжеечного сплетения через 15 мин после введения тофранила; и, к — уменьшение рефлексов с мочевого пузыря и каротидного синуса через 23 мин и 27 мин после введения тофранила; л — исчезновение рефлексов с блуждающего нерва через 33 мин после введения тофранила. Опыт № 28 от 24/VI 1961 г. Кот, вес 4,2 кг. Значение кривых то же, что и на рис. 1.

ранил, находится ниже среднего мозга, по всей вероятности, в районе ствола мозга, каудальнее передних двухолмий.

Обсуждение результатов. Таким образом, тофранил оказывает тормозящее влияние на интероцептивные рефлексы.

Приведенные эксперименты показывают, что угнетение рефлекторных реакций связано с воздействием препарата на центральные нервные образования интероцептивной рефлекторной дуги. Область в центральной нервной системе, на которую препарат оказывает свое блокирующее действие, по-видимому, расположена на уровне ствола мозга, каудальнее передних бугров четверохолмия.

Полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе электрофизиологическими исследованиями [4, 5, 11 и др.], показавшими, что реакция активации ретикулярной пробуждающей системы мозгового ствола, а также среднего мозга в ответ на электрическое раздражение ослабляется под влиянием тофранила. По мнению авторов, такой эффект связан с блокирующим действием препарата на эти системы. Блокада сетевидной формации мозгового ствола в опытах указанных авторов ведет к уменьшению реакций животных на сенсорные раздражения, к седативному, успокаивающему действию на нервную систему, а в наших экспериментах — к угнетению интероцептивных рефлексов.

Из сопоставления результатов настоящей работы с полученными нами ранее аналогичными данными в отношении аминазина видно, что оба препарата совершенно однотипно действуют на рефлекс с интероцепторов. Однако степень этого влияния у тофранила выражена значительно слабее, чем у аминазина.

Тофранил в наших опытах в отличие от исследований других авторов [6] вызывает существенные сдвиги со стороны дыхания уже в дозе 1—2 мг/кг. Тофранил при внутривенном введении кошкам, находящимся под легким уретановым наркозом, вызывает резкое и длительное торможение дыхания (см. рис. 3). Однако внутривенное введение тофранила децеребрированным кошкам вызывает обратную реакцию — возбуждение дыхания. Такая разнородность, очевидно, связана с различным уровнем выключения высших отделов центральной нервной системы в условиях уретанового наркоза и децеребрации.

Можно полагать, что при уретановом наркозе, когда сохранены и бульбарный и выше расположенные центры дыхания, тофранил, действуя стимулирующим образом на оба центра, вызывает слишком сильное возбуждение дыхания, что ведет к торможению (пессимум?).

При децеребрации, которая сама по себе приводит к угнетению дыхания за счет отсутствия тонизирующих импульсов со стороны высших центров, введение тофранила оказывает стимулирующее влияние на бульбарный дыхательный центр, что проявляется совершенно отчетливо в виде возбуждения дыхания.

Известно, что тофранил применяется для лечения депрессивных состояний. Сознавая условность переноса результатов опытов, выполненных на животных, в клинику, мы все же полагаем, что некоторые стороны терапевтического действия препарата могут быть обсуждены с точки зрения полученных нами данных.

В наших опытах тофранил в относительно небольших концентрациях действует на интероцепторы, снижает их возбудимость и подавляет интероцептивные рефлексы с самых разнообразных рецепторных зон. Следовательно, интероцепторы являются одним из субстратов, на который может действовать тофранил при введении его в организм не только животного, но и человека.

Ослабление и даже выключение тофранилом периферических и центральных нервных связей может устранить патологическую центро-стремительную импульсацию. В результате этого создаются условия для нормализации основных процессов нервной деятельности. Частично это предположение получило подтверждение и в нашем клинко-экспериментальном исследовании о влиянии нейропсихотропных средств (в том числе и тофранила) на состояние функциональных систем у психически больных с ипохондрическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 62, 11, 183—189.
2. Левтова Ф. А. Ж. невропатол. (Москва), 1960, 60, 11, 210—219.
3. Левтова Ф. А. Тр. Ленингр. научн.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1959, XXVIII, 101—103.
4. Лейбович Ф. А. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 61, 186—200.
5. Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю., Островская Р. У. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 178—182.
6. Машковский М. Д., Полежаева А. И. Ж. невропатол. (Москва), 1959, 2, 964—971.
7. Савчук В. И. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 170—177.
8. Слуцкина П. И., Левтова Ф. А. Тр. Ленингр. научн.-исслед. психоневролог. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1961, XXIV, 145—159.
9. Хвиливицкий Т. Я. Тез. докл. на научно-практ. конф., посв. лечению психич. заболеваний в г. Рязани 26—29/VI 1961. Рязань, 1961, 8—10.
10. Черниговский В. Н. Аfferентные системы внутренних органов. Киров, 1943.
11. Monier M., Kruop R. Schweiz. med. Wschr., 1959, 89, 16, 430.

EFFECT OF IMIPRAMINE ON REFLEXES FROM INTEROCEPTORS

F. A. Levtova

The author's experiments showed that imipramine inhibits the reflexes from interoceptors. Imipramine possesses local inhibitory effect on chemoreceptors during direct contact with them as well as inhibitory effect on reflectory excitability of the centers of circulation and respiration towards stimulation from chemoreceptors of jejunum and of sino-carotid area, from mechanoreceptors of the bladder and towards electric stimulation of nn. tibialis and vagus and plexus mesentericus. The data obtained might be used to elucidate both mode of action of imipramine and its therapeutic effect. There are evidences to consider the inhibitory effect of imipramine on interoceptive reflexes as one of the reasons of its positive effect in depressive states, when depression (inhibition) is due to excessive pathologic interoceptive impulsation. Cessation of the latter promotes normalization of nervous activity that manifests as an antidepressive effect.

О ВЛИЯНИИ ИМИПРАМИНА НА РЕГУЛЯЦИЮ СЛОЖНЫХ ФОРМ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У СОБАК

Ф. А. Левтова

Отдел патонейрофизиологии высшей нервной деятельности
(руководитель — проф. Г. Ю. Белицкий)

Разработанная В. Г. Кассилем, А. М. Уголевым и В. Н. Черниговским методика исследования активного поглощения собаками молочно-солевых растворов с различным содержанием хлористого натрия основана на комплексном воздействии экспериментальной обстановки на животное. С одной стороны, собаки проявляют биологически положительную пищевую реакцию, поглощая предложенные им растворы соли в молоке. С другой стороны, они отказываются от предложенных растворов, поглощая только часть из них. В последнем проявляется биологически отрицательная, защитная реакция, направленная при адекватном реагировании животных на предотвращение избыточного поступления поваренной соли в организм и на сохранение постоянства его внутренней среды.

В предыдущем сообщении были представлены материалы об изменении реакции пищевого выбора у собак под влиянием аминазина, тофранила и в условиях экспериментального невроза. Указанная работа проводилась при консультации и любезной помощи доктора мед. наук А. М. Уголева. В настоящем сообщении будут более подробно представлены материалы, полученные в опытах с тофранилом, кроме того, будут представлены дополнительные, ранее не публиковавшиеся данные.

Методика. Работа проводилась в хронических опытах на 7 собаках с фистулами желудка. Животные поступали на опыт через 18—22 ч после последнего кормления. На станок перед находящейся в лямках собакой устанавливалась закрытая кормушка с шестью чашками. В четырех чашках находилось по 15 мл молока с различным содержанием соли, обычно от 1 до 5%, в пятую чашку наливалось молоко без добавления соли (0%), в шестую — вода. Перед каждой пробой крышка кормушки открывалась, и собаке предоставлялась возможность выбора указанных растворов. Выпиваемые растворы выливались через открытую на время пробы фистульную трубку. После каждой пробы и перед

началом опыта желудок промывался теплой водой. Акт лакания регистрировался на кимографе отдельно для каждой чашки.

В соответствии с методикой А. М. Уголева, В. Г. Кассиля и В. Н. Черниговского в наших опытах исследовались не только исходные пробы, как они описаны выше, но и пробы после раздражения рецепторов желудка. В качестве раздражителя использовался 5%-ный раствор хлористого натрия, который вводился в желудок через фистулу. После введения хлористого натрия в полость желудка происходили характерные изменения пищевого выбора, свидетельствующие об адекватности поведения животных.

Особенности реакций у отдельных животных. Работа проводилась на тех животных, которые поступали в виварий института без особого подбора. Животным вставляли фистулы, и через 25—30 дней после операции мы начинали исследования.

Оказалось, что животные проявляют различное отношение к нашей экспериментальной обстановке. По особенностям пищевого поведения исследуемых собак они могут быть разбиты на три группы.

Животные первой группы (Мишка и Бобик) после нескольких положительных исходных проб в дальнейшем полностью отказывались от предлагаемых растворов. Мы не смогли преодолеть этот отказ ни тем, что подвергали животных длительному голоданию (2—3 суток), ни тем, что приготавливали растворы из более концентрированного молока.

Животные второй группы (Рыжик, Тарзан, Черныш). У них исходные реакции протекали нормально. Они активно поглощали молочносолевые растворы, при этом выявлялась предельная для каждого животного концентрация соли, постоянная во всех опытах. Однако после введения гипертонического раствора в полость желудка этим животным они отказывались брать предлагаемые растворы вообще, в том числе и из тех чашек, в которых соли не было. Отрицательная реакция наблюдалась у этих животных и в тех опытах, в которых мы пытались повысить их пищевую возбудимость голоданием или повышением питательной ценности молока.

Животные третьей группы (Жулик, Орел) сохраняли стабильный пищевой выбор в течение длительного периода наблюдения. Основным материалом, которым мы располагаем, получен в опытах на животных третьей группы.

Предельная концентрация соли, выше которой животное не принимало молочносолевых растворов, составляла у собаки Жулик 3,5% и установилась быстро, стойко сохраняясь в дальнейшем. Собака Орел на первых этапах работы выпивала все предлагаемые растворы, в дальнейшем стала отказываться от наиболее концентрированных (7 и 10%-ных растворов), и предельной концентрацией для нее явился 5%-ный раствор.

Исходные пробы у собаки Жулик протекали совершенно однотипно в течение всего периода наблюдений. Выбор молочносолевых растворов эта собака начинала всегда с крайней по расположению чашки, независимо от концентрации соли в ней, выпивала растворы до конца, методично переходя от одной чашки к другой.

У собаки Орел исходные реакции протекали менее однородно. Выбор растворов она могла начать с любой чашки. Однако в дальнейшем так же, как и собака Жулик, переходила к другим чашкам в порядке их расположения в гнездах кормушки, независимо от концентрации.

После окончания 3—4 исходных проб в желудок незаметно для животных вводилось 300 мл 5%-ного раствора хлористого натрия.

В 32 опытах на собаке Жулик гипертонический раствор находился в полости желудка кратковременно (2—5 мин). В 19 опытах пищевой выбор исследовался при наличии хлористого натрия в полости желудка в течение 10 мин. Уже кратковременное пребывание гипертонического раствора хлористого натрия в полости желудка приводило к тому, что собака отказывалась от наиболее концентрированных растворов, а остальные растворы выбирала строго в порядке возрастания концентрации соли в молоке. Исходное состояние восстанавливалось в срок от

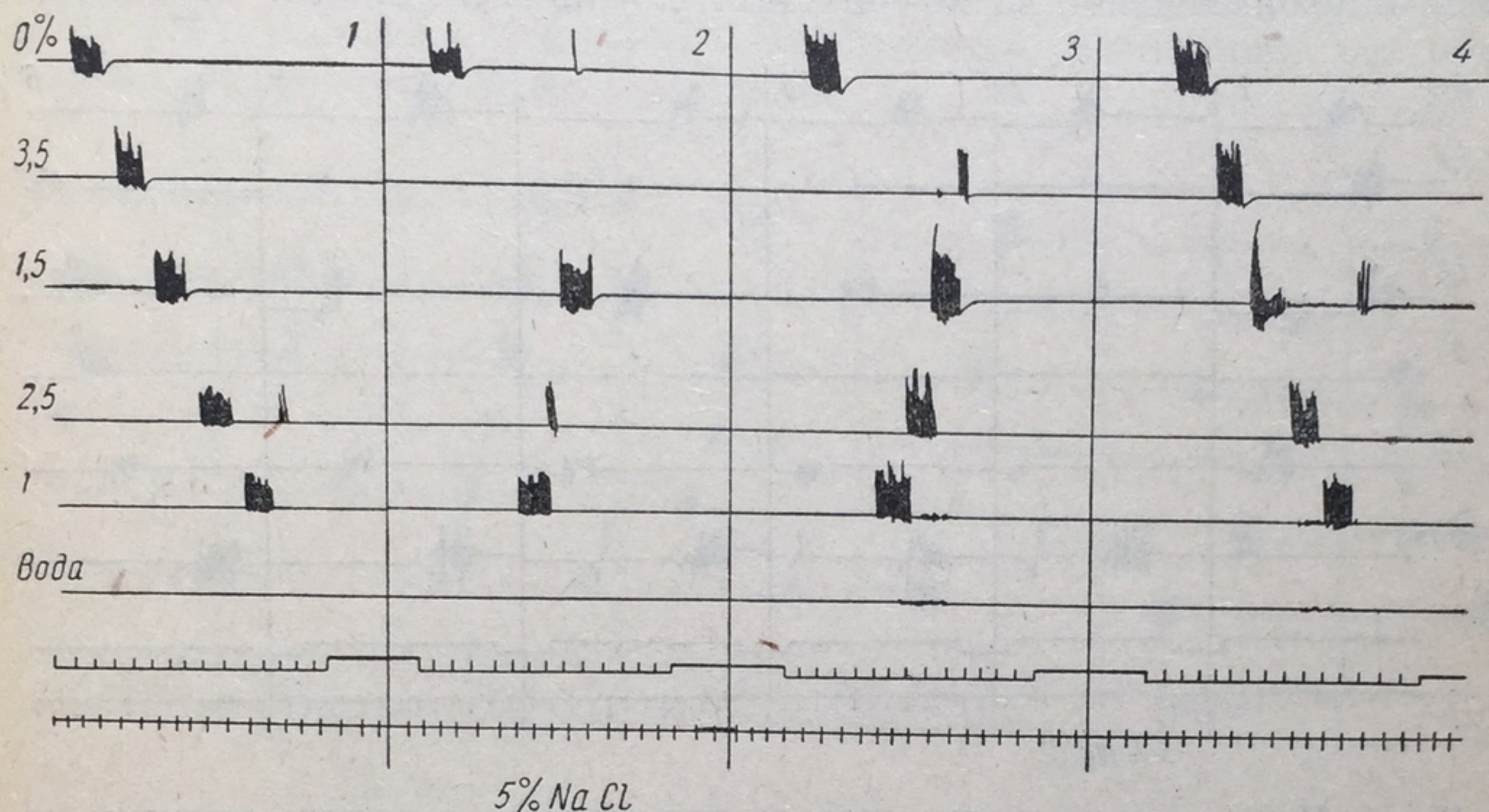


Рис. 1. Уменьшение солевого аппетита при кратковременном раздражении рецепторов желудка гипертоническим раствором поваренной соли (собака Жулик, опыт № 27 от 24/VII 1961 г.).

1 — исходный выбор — молочносолевые растворы поглощаются в порядке расположения чашек, независимо от концентрации соли в молоке; 2 — через 4 мин после введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора NaCl собака полностью отказывается от 3,5%-ного раствора, а 2,5%-ный раствор поглощает частично; 3 — через 9 мин после удаления из полости желудка раствора хлористого натрия восстанавливается выбор 2,5%-ного раствора, а 3,5%-ный раствор поглощается частично; 4 — через 12 мин после удаления из полости желудка гипертонического раствора хлористого натрия восстанавливается исходный выбор. Слева указано процентное содержание NaCl в молочносолевых растворах и воде, из которых собака может сделать выбор. Каждому из растворов на рисунке соответствует линия, на которой регистрируется питье собакой соответствующих растворов. Сверху — порядковые номера проб. Вторая линия снизу — отметка открывания и закрывания кормушки. Нижняя линия — отметка времени 5 сек: 5%-ный раствор хлористого натрия находится в желудке в период времени, соответствующий пространству, занимаемому надписью „5%-ный NaCl“. Под кимограммой обозначается время действия введенного раствора в полость желудка.

6 до 15 мин, а иногда затягивалось до 21 мин (восстановительный период) (рис. 1). Наличие соли в желудке в течение 10 мин вызывало более резко выраженный отказ от растворов, содержащих соль. В этих опытах собака отказывалась от 2—3, а часто и от всех молочносолевых растворов, выбирая в первые 10—20 мин после воздействия лишь несоленое молоко. Полное восстановление исходного состояния пищевого выбора происходило через 30—37 мин, но иногда затягивалось до 60 мин.

У собаки Орел изменение реакции выбора наступало при более длительном пребывании раствора поваренной соли в полости желудка, через 8—10, а нередко и через 13 мин. Такому латентному периоду соответствовал и более длительный восстановительный период, равный для большинства опытов 1—1,5 ч (рис. 2).

Наряду с уменьшением солевого аппетита введение в желудок гипертонического раствора хлористого натрия вызывало у животных питьевую реакцию. У собаки Жулик характер последней находился

в строгой зависимости от сроков пребывания гипертонического раствора поваренной соли в желудке. При кратковременном пребывании раствора в желудке питьевая реакция наблюдалась в 13 из 32 опытов. При длительном пребывании раствора соли в желудке питьевая реакция наблюдалась во всех опытах.

Описанные опыты в нашем исследовании являются контрольными, в них мы повторили данные, имеющиеся в литературе [1, 2, 3, 4].

Влияние введения тофранила на пищевое поведение. Тофранил вводился внутримышечно за 20—40 мин до начала опыта. Применялись

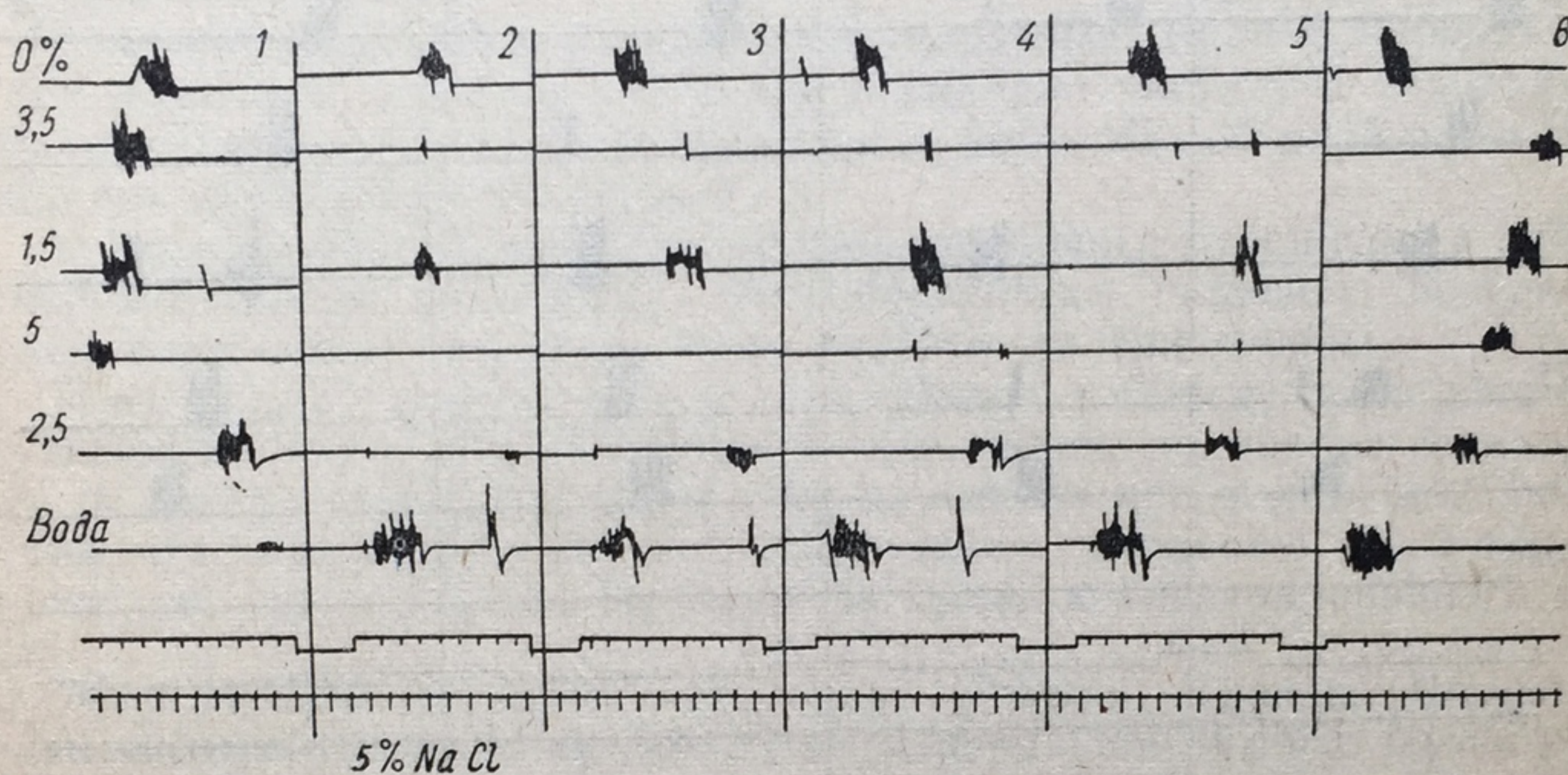


Рис. 2. Изменение солевого аппетита при введении в полость желудка на длительный срок 300 мл 5%-ного раствора NaCl (собака Орел, опыт № 25 от 25/IV 1962 г.).

1 — исходный выбор. Растворы поглощаются независимо от концентрации поваренной соли в молоке; 2 — выбор на фоне наличия 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка в течение 13 мин. Собака отказывается от поглощения 2,5, 3,5 и 5%-ного растворов хлористого натрия в молоке; 3 — через 7 мин после опорожнения и промывания полости желудка восстанавливается выбор 2,5%-ного раствора; 4 — 5 — длительный отказ от выбора 3,5 и 5%-ного растворов; 6 — через 1 и 10 мин восстанавливается выбор 3,5 и 5%-ного растворов. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

однократные введения нарастающих доз и многократные введения препарата.

Под влиянием тофранила особенности пищевого выбора отчетливо изменялись, при этом характер изменений зависел от дозы препарата. При введении тофранила в дозе 1,0—1,5 мг/кг латентный период реакции значительно удлинялся, а восстановительный период укорачивался. Кратковременного пребывания гипертонического раствора хлористого натрия в полости желудка у собаки Жулик было недостаточно, чтобы вызвать понижение солевого аппетита. Теперь отказ от солевых растворов наблюдался в опытах на этом животном только после 8—10-минутного действия раздражителя. Восстановительный период не превышал 18 мин. Тофранил в дозе 2 мг/кг полностью выключал рефлекторные влияния с рецепторов желудка на пищевой выбор у обеих собак.

Эта доза препарата (2 мг/кг) резко изменяла и характер исходного поглощения животными молочно-солевых растворов. В выборе растворов появилась поспешность, растворы поглощались дробными порциями независимо от расположения чашек и концентрации соли в молоке. Введение гипертонического раствора поваренной соли в желудок не вызвало обычного уменьшения солевого аппетита. Поглощение животными предложенных растворов происходило совершенно однотипно как до, так и после введения раздражителя в полость желудка (рис. 3).

После отмены препарата наблюдался период последствия, при котором рефлекторное уменьшение солевого аппетита проявлялось менее отчетливо: в отдельных пробах более концентрированные растворы поглощались раньше, чем менее концентрированные. Длительность периода последствия составляла от 1 до 3 дней, после чего реакция выбора восстанавливалась до исходных показателей.

Приведенные опыты показали, что после введения тофранила не наступает обычного уменьшения солевого аппетита, вызванного раздражением рецепторов желудка гипертоническим раствором поваренной соли. В этих условиях животные неограниченно поглощают все предложенные им молочносолевые растворы.

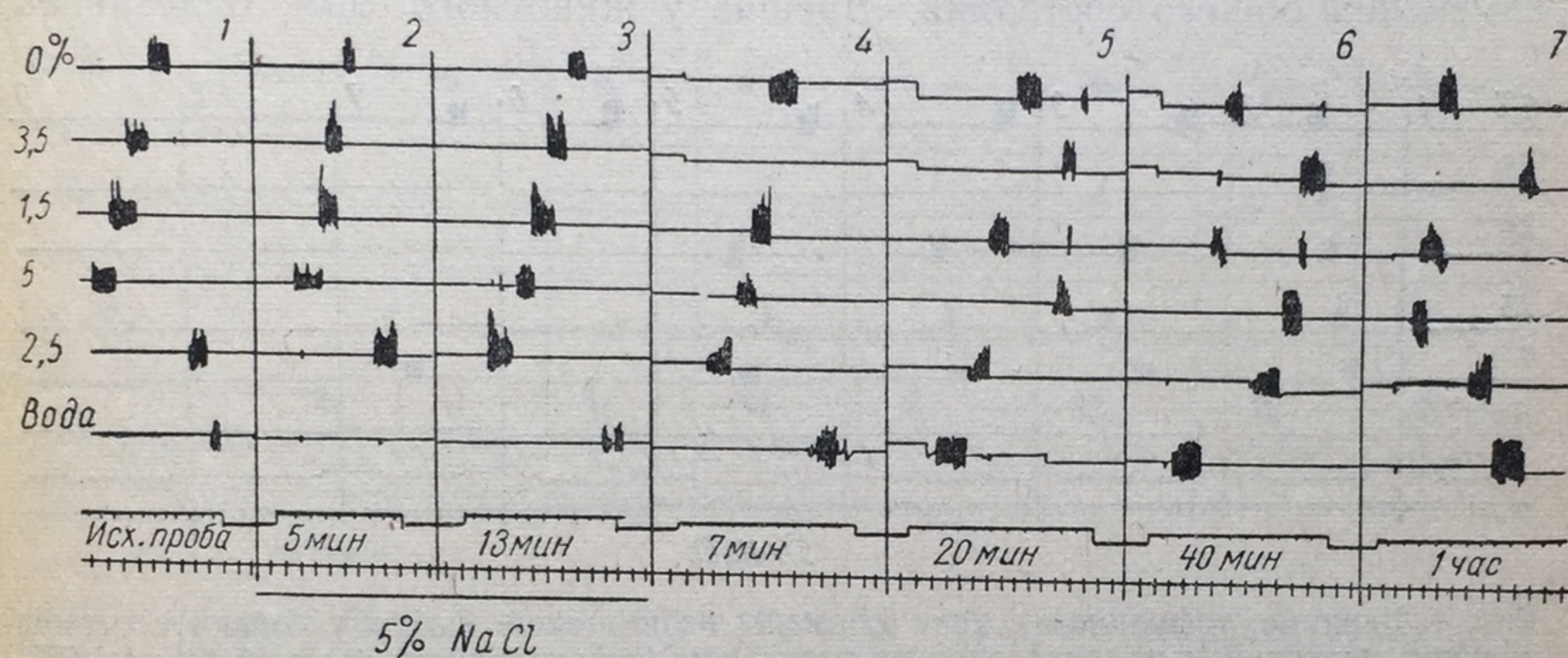


Рис. 3. Опыт № 35 от 10/V 1962 г. Отсутствие изменений в реакции выбора под влиянием тофранила в дозе 2 мг/кг внутримышечно (собака Орел, опыт № 35 от 10/V 1962 г.).

1 — исходный выбор. Растворы поглощаются независимо от концентрации; 2 — 3 — выбор молочносолевых растворов на фоне введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора не изменился; 4 — 7 — в течение длительного периода наблюдения особенности реакции выбора соответствуют исходной пробе. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

В связи с этим мы попытались вводить тофранил собакам первой группы (имеющим отрицательную реакцию на молочносолевые растворы). Оказалось, что через 20—45 мин после однократного введения препарата в дозе 1,0—1,8 мг/кг (меньшие дозы эффекта не давали) животные начинали поглощать молочносолевые растворы. Характерно, что в этих опытах собаки лакали растворы очень осторожно, в ряде проб растворы поглощались строго в порядке возрастающей концентрации, причем наиболее концентрированные растворы выпивались частично или полностью отвергались. После введения гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка реакция выбора снова становилась отрицательной. Уже на фоне 2—3-минутного пребывания гипертонического раствора поваренной соли в полости желудка животные полностью отказывались от молочносолевых растворов или кратковременно поглощали малосоленные (рис. 4).

На собаках Жулик и Орел с четкими адекватными реакциями выбора мы испытали влияние длительного введения больших доз тофранила на особенности пищевого выбора. В этих экспериментах препарат вводился внутримышечно обоим собакам по 6 мг/кг 2 раза в сутки в течение 7 дней.

На фоне введения тофранила общее состояние и пищевое поведение животных не отличалось от опытов с однократным применением препарата в дозе 2 мг/кг.

После внезапного прекращения инъекций больших доз тофранила у собаки Орел появились резкие нарушения в поведенческой пищевой реакции выбора. В исходных пробах нормальное пищевое поведение чередовалось с уменьшением солевого аппетита вплоть до полного отказа от молочносолевых растворов. Реакции на введение гипертонического раствора хлористого натрия в полость желудка также протекали неоднородно: в одних случаях наблюдалось свойственное раздражителю уменьшение солевого аппетита, в других собака выбирала молочносолевые растворы беспорядочно, независимо от концентрации и месторасположения чашек, а часто и полностью отказывалась от всех растворов.

Кроме нарушения пищевого выбора, у собаки Орел наблюдались изменения общего состояния. Внешне у животного был болезненный

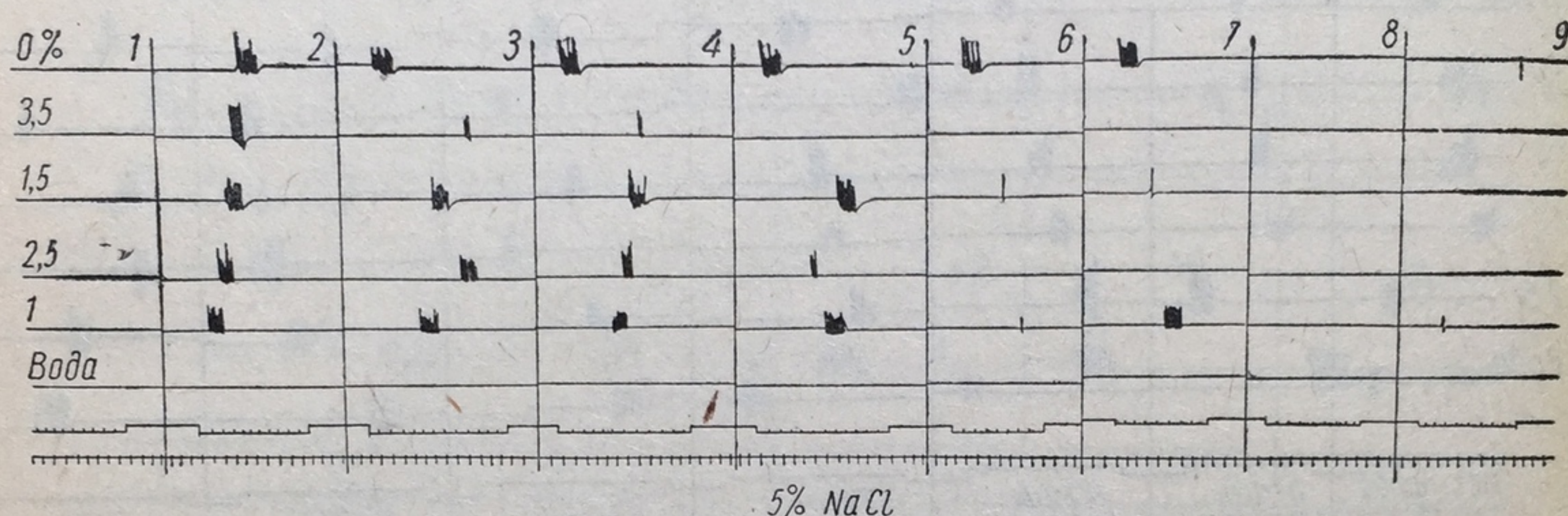


Рис. 4. Влияние тофранила в дозе 1,8 мг/кг на пищевой выбор у собаки с отрицательной реакцией к молочносолевым растворам (собака Бобик, опыт № 12 от 9/VIII 1963 г.).

1 — одна из исходных проб. До введения тофранила во всех пробах собака отказывается от поглощения молочносолевых растворов; 2 — через 20 мин после введения тофранила собака поглощает молочносолевые растворы в порядке расположения чашек, независимо от концентрации; 3 — 4 — через 40 — 60 мин после введения тофранила собака поглощает растворы в порядке возрастающей концентрации, но самый концентрированный 3,5%-ный раствор поглощает частично; 5 — через 3 мин после введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора NaCl собака полностью отказывается от выбора 3,5%-ного раствора, а 2,5%-ный раствор поглощает частично; 6 — 9 — через 7 — 40 мин после удаления из полости желудка раствора хлористого натрия собака поглощает только несоленое молоко или полностью отказывается от всех растворов. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

вид, отмечалась вялость, уменьшение общего аппетита, расстройства со стороны кишечника.

Через три недели общее состояние животного улучшилось, нарушения пищевого выбора отмечались в течение 93 дней наблюдения.

По характеру пищевого поведения в этот период собака Орел стала напоминать животных 1-й и 2-й групп, для которых характерно преобладание оборонительных реакций.

Исходя из имеющихся в литературе представлений [1, 2, 3, 4, 16, 18 и др.] и данных наших прежних исследований [12, 13] об устранении аминазином оборонительных реакций и повышении пищевой возбудимости животных, мы стали вводить собаке Орел малые дозы аминазина для нормализации пищевого поведения.

Аминазин в дозе 0,1—0,3 мг/кг вводился внутримышечно два раза в сутки в течение 57 дней. Оказалось, что на фоне влияния аминазина собака начинала активно поглощать молочносолевые растворы при пустом желудке (в исходных пробах). Однако реакция на введение гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка продолжала оставаться нарушенной. В этих опытах после раздражения интерорецепторов желудка собака или полностью отказывалась от всех предлагаемых растворов, или монотонно в течение 2—3 ч наблюдения выбирала несоленое молоко и воду (рис. 5).

Следовательно, длительное введение аминазина в дозе 0,1—0,3 мг/кг животному с явлениями нарушения функционального состояния центральной нервной системы, так же как и разовые введения тофранила в дозе 1,0—1,8 мг/кг животным 1-й группы, устраняет отрицательную реакцию к молочносолевым растворам только в исходных пробах, при пустом желудке, когда действие раздражителей, очевидно, не требует от животных сложных поведенческих актов. Введение гипертонического раствора поваренной соли в желудок, по-видимому, требует от животных более тонких дифференцированных реакций. На эти сложные формы поведения действие аминазина и тофранила в наших условиях применения не распространялось.

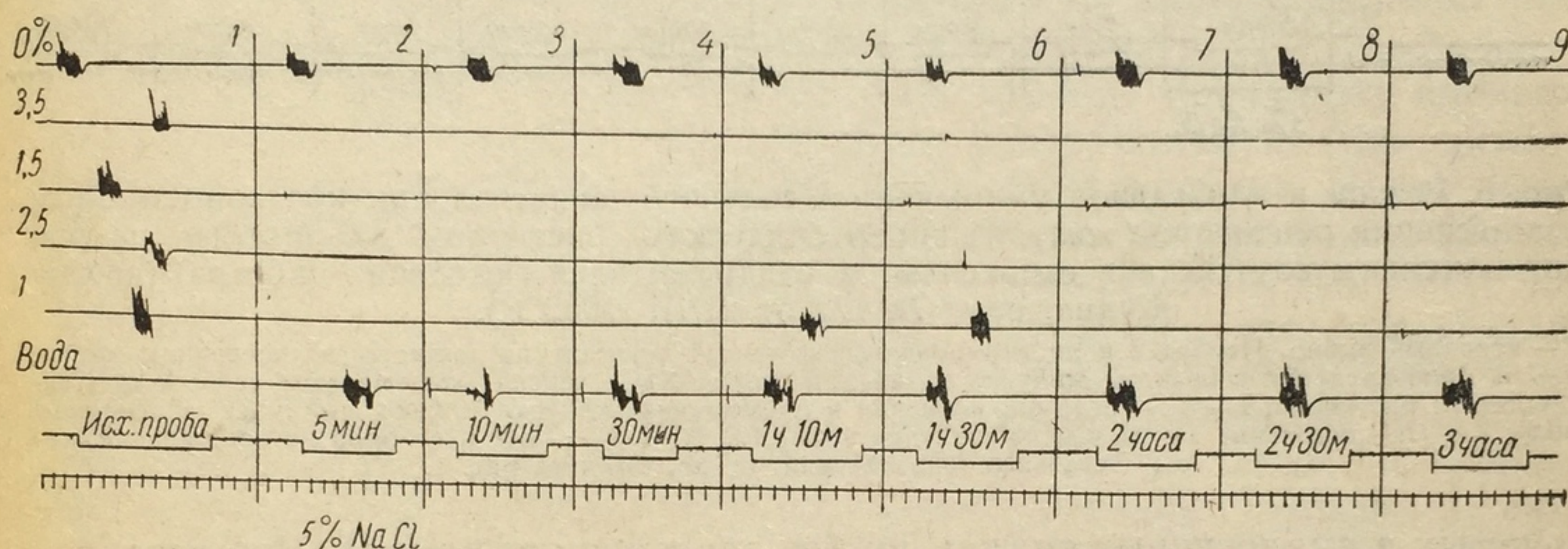


Рис. 5. Опыт № 55 от 2 июля 1962 г. Влияние курсового введения малых доз аминазина на реакцию выбора у собаки с длительным нарушением пищевого поведения после внезапного прекращения инъекций больших доз тофранила (собака Орел, опыт № 55 от 2/VII 1962 г.).

1 — исходный выбор — собака поглощает растворы в порядке возрастающей концентрации поваренной соли в молоке; 2 — резкое уменьшение солевого аппетита на фоне введения 300 мл 5%-ного раствора NaCl в полость желудка; 3 — 9 — после опорожнения и промывания желудка в течение 3 ч наблюдения собака монотонно выбирала только несолёное молоко и воду. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Влияние тофранила на пищевой выбор, нарушенный воздействием сверхсильных раздражителей. Для невротизации собаки Жулик нами, как и в прежних исследованиях, были использованы следующие агенты: имитация пожара, обливание водой из шланга, набрасывание на подопытную собаку кошек и дразнение мясом после 2—3-суточного голодания.

Воздействие сверхсильными раздражителями производилось 12 раз в течение двух с половиной месяцев с перерывами от 1 дня до 2 недель в зависимости от стойкости нарушений. На сами воздействия собака реагировала резким двигательным возбуждением [13]. Отчетливые нарушения реакции выбора можно было отметить уже после первых применений сверхсильных раздражителей. Характерным для этих опытов являлось резкое уменьшение солевого аппетита. Такая реакция часто наблюдалась уже в исходных пробах и исключала целесообразность воздействия гипертоническим раствором поваренной соли на рецепторы желудка. В тех опытах, в которых уменьшение солевого аппетита было выражено менее значительно, введение в полость желудка гипертонического раствора хлористого натрия выявляло ту же особенность: уменьшение солевого аппетита значительно более выраженное, чем до невротизации (рис. 6).

В пяти опытах воздействие сверхсильными раздражителями проводилось на фоне курсового введения тофранила. В этих опытах препарат вводился в дозе 2 мг/кг два раза в сутки в течение 10 дней. На 4—8-й

день применения тофранила мы стали подвергать собаку воздействиям сверхсильных раздражителей.

Во время самих воздействий у собаки наблюдалась общая агрессивная реакция, существенно не отличавшаяся от реакций, регистри-

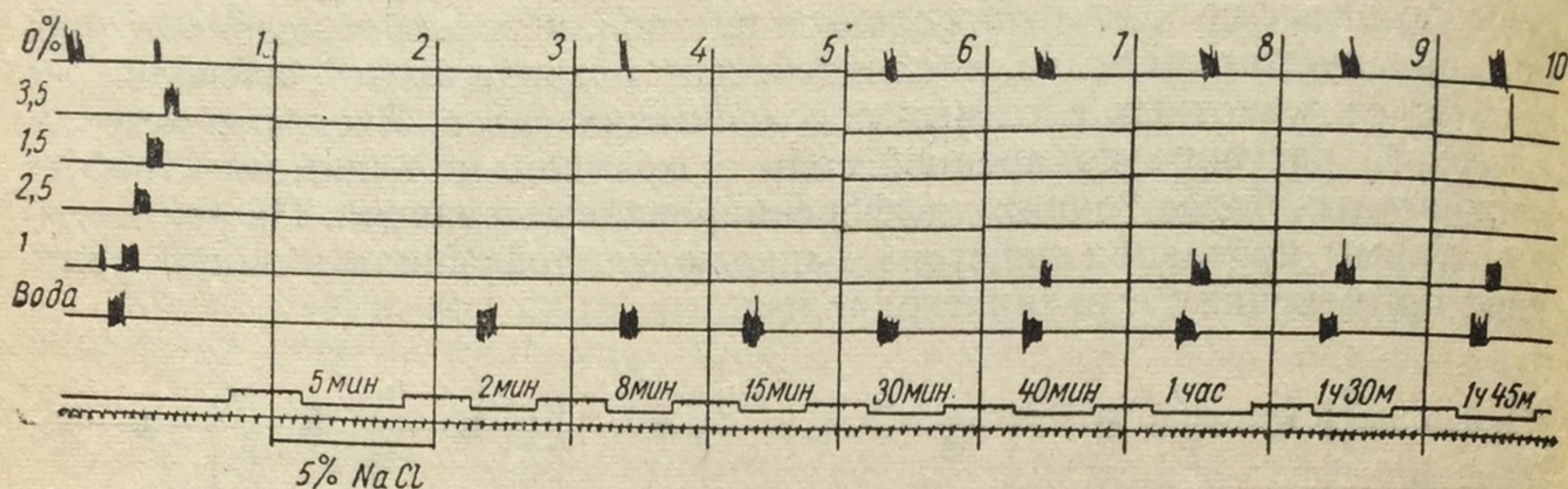


Рис. 6. Резкое и длительное уменьшение солевого аппетита при кратковременном раздражении рецепторов желудка гипертоническим раствором хлористого натрия под влиянием воздействия сверхсильных раздражителей (имитация пожара) (собака Жулик, опыт № 122 от 21/III 1962 г.).

1 — исходный выбор. Наиболее концентрированный 3,5%-ный раствор поглощается на последнем месте; 2 — на фоне введения в полость желудка 5%-ного раствора NaCl собака отказывается от всех предлагаемых ей растворов; 3 — 6 — после опорожнения и промывания желудка собака выбирает в основном воду; 7 — 11 — в течение 1 ч 45 мин наблюдения выбор 1,5, 2,5 и 3,5%-ных растворов не восстанавливался. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

руемых в аналогичных опытах, но без введения тофранила. Что касается влияний сверхсильных раздражителей на особенности пищевого выбора, то на фоне действия тофранила они совершенно не проявлялись. В этих опытах собака совершенно однотипно поглощала все предложенные ей молочносолевые растворы как до, так и после введения гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка (рис. 7).

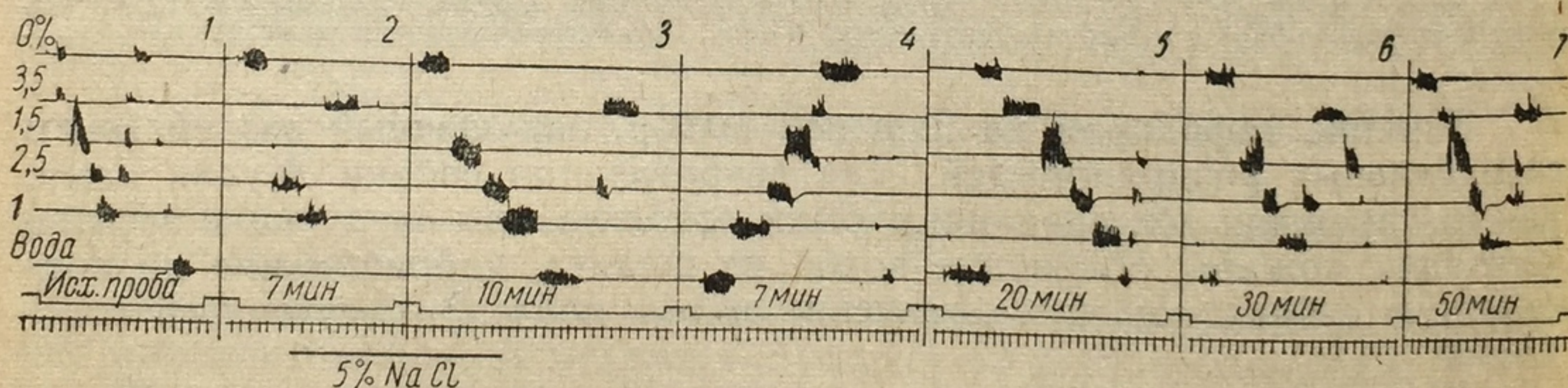


Рис. 7. Отсутствие изменений в реакции выбора молочносолевых растворов под влиянием воздействия сверхсильных раздражителей на фоне введения тофранила в дозе 2 мг/кг внутримышечно (собака Жулик, опыт № 173 от 25/VII 1962 г.).

1 — исходный выбор — растворы поглощаются дробными порциями независимо от концентрации поваренной соли в молоке; 2, 3 — на фоне введения в полость желудка 300 мл 5%-ного раствора отсутствует рефлекторное уменьшение солевого аппетита; 4 — 7 — после опорожнения и промывания полости желудка, в течение 50 мин наблюдения, молочносолевые растворы поглощаются дробными порциями независимо от концентрации. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

Обсуждение результатов. Приведенные экспериментальные данные, в соответствии с материалами предыдущего исследования [11], показали, что пищевой выбор является комплексным раздражителем, вызывающим у животных две категории реакций: биологически положительную — пищевую и биологически отрицательную — оборонительную. Следовательно, сама обстановка опытов, связанная с реакцией выбора, содержит в себе конфликтную ситуацию, для адекватного поведения в которой требуется тонкая, направленная нервная деятельность животных. В связи с этим метод пищевого выбора может быть использован как

объективная модель для оценки функционального состояния центральной нервной системы животных в норме и при различных патологических состояниях.

Наши опыты показали, что разная регуляция пищевого выбора у собак в нормальных условиях связана, прежде всего, с различным соотношением у них пищевого и оборонительного рефлексов.

Так, у собак Бобик и Мишка (1-я группа) преобладают оборонительные рефлексy. При этом оборонительные реакции у них протекают не активно, а пассивно. Можно предположить, что вследствие своего пассивно-оборонительного состояния собаки воспринимают обстановку опытов, связанную с реакцией выбора, как опасную для своего существования. Поэтому они упорно отказываются от молочносолевых растворов даже на фоне высокой пищевой возбудимости.

Собаки Тарзан, Рыжик, Черныш (2-я группа) проявляют адекватную реакцию при определенном действии раздражителей. Они активно выбирают молочносолевые растворы при пустом желудке. У них выявляется даже предельная концентрация поглощаемых растворов. Но как только вводится гипертонический раствор в полость желудка, они отказываются от молочносолевых растворов. Очевидно, это воздействие воспринимается животными уже как вредоносное. Поэтому вместо пищевого поведения, направленного на ликвидацию избыточно поступающей поваренной соли в организм, у животных, как и у собак 1-й группы, возникает стойкое пассивно-оборонительное состояние с отказом от еды.

У собак 3-й группы (Жулик и Орел) правильное течение нервных процессов обеспечивает наиболее совершенную регуляцию пищевого выбора. У них быстро устанавливается предельная концентрация выбираемых молочносолевых растворов. В этих пределах животные поглощают растворы независимо от концентрации. При введении гипертонического раствора поваренной соли в полость желудка они отказываются от более концентрированных растворов, предотвращая избыточное поступление поваренной соли в организм и нарушение гомеостаза.

Под влиянием невротизирующих воздействий у животных преобладающими становятся рефлексy самозащиты. В связи с этим начинают оказывать свое воздействие биологически отрицательные компоненты реакции выбора, поддерживающие у животных оборонительное состояние. Последнее ведет к резкому уменьшению солевого аппетита.

Под действием тофранила особенности поведенческой пищевой реакции выбора изменяются в противоположном направлении. Оборонительное состояние у собак полностью устраняется, и преобладающее влияние уже оказывают биологически положительные компоненты реакции выбора, вызывающие у животных положительную пищевую реакцию.

Таким образом и тофранил, и аминазин совершенно однотипно подавляют рефлекторные влияния с рецепторов желудка на реакцию выбора. Однако тормозное влияние тофранила выражено значительно слабее. Однотипный характер изменений обоих препаратов на разные функциональные системы описан рядом авторов в различных условиях экспериментов. Установлено, что в зависимости от дозы эти препараты могут проявлять качественно и количественно как сходные, так и противоположные эффекты [10]. Тофранил в малых дозах оказывает возбуждающее действие на нервную систему, в больших дозах — седативное, аминазиноподобное влияние.

В наших опытах полное подавление рефлекторных влияний с рецепторов желудка на пищевое поведение наблюдается при дозе тофранила в 2 мг/кг (для аминазина 0,5 мг/кг), что для собак, по-видимому,

не является малой дозой. Следовательно, мы в новых методических условиях показали одинаковый эффект тофранила и аминазина на такие сложные формы поведения животных, как пищевой выбор. Наши исследования в соответствии с данными целого ряда других авторов [1, 5, 14, 15, 17, 19 и др.] позволяют предположить, что тофранил, как и аминазин, оказывает тормозящее влияние на те нервные элементы ретикулярной формации, которые активизируют кору головного мозга к осуществлению биологически отрицательных реакций. Это ведет к устранению отрицательных компонентов реакции выбора и вследствие этого к повышению солевого аппетита.

Таким образом, метод пищевого выбора является не только перспективным для оценки функционального состояния центральной нервной системы животных, но и для определения активности нейропсихотропных средств, т. е. для выяснения тех структур в центральной нервной системе, на которые они оказывают свое преимущественное влияние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов В. Г. Ж. невропатол. (Москва), 1956, 6, 92.
2. Анохин П. К. Актовая речь 13/X 1958 г., изд. 1-го Моск. мед. ин-та. М., 1958.
3. Анохин П. К. Электрофизиологический анализ условного рефлекса. М., 1958.
4. Гавличек В. Физиол. журн. СССР, 1959, 8, 938.
5. Гейнисман Ю. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 12, 190—196.
6. Кассиль В. Г., Уголев А. М. и Черниговский В. Н. Тез. докл. V научной сессии Укр. НИИ питания. Киев, 1958, 22.
7. Кассиль В. Г., Уголев А. М. и Черниговский В. Н. Докл. АН СССР, 1959, 3, 120, 692—695.
8. Кассиль В. Г. Докл. АН СССР, 1958, 2, 29, 464—467.
9. Кассиль В. Г. Дисс. М., 1960.
10. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 613—627.
11. Левтова Ф. А. Физиологические основы сложных форм поведения. Рефераты докл. конференции. Л., 1963, 60.
12. Левтова Ф. А. Тр. Ленингр. научн.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, XVIII. 1960, 101.
13. Левтова Ф. А. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 572—581.
14. Машковский М. Д., Ильюченко Р. Ю. и Островская Р. У. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 178—182.
15. Тиркельтауб Ю. А. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 569—574.
16. Трауготт Н. И. и Балонов Л. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1958, 5, 585.
17. Трауготт Н. И. и Балонов Л. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 552—563.
18. Хвиливицкий Т. Я. и Часов В. А. Тез. докл. на 1-м съезде об-ва психологов, 1, М., 1959, 220.
19. Monier M., Krupp P. Schweiz. med. Wschr., 1959, 89, 16, 430.

EFFECT OF IMIPRAMINE ON THE REGULATION OF COMPLEX FORMS OF ALIMENTARY BEHAVIOR IN DOGS

F. A. Levtova

A method of preference of milk-salt solutions with various concentrations of sodium chlorate was used in this study to analyze the regulatory mechanisms of food preference in dogs under various functional conditions of the central nervous system. This method permits to elicit two categories of biological reactions: positive-alimentary, and negative-defensive, which are suitable models for testing of functional condition of the central nervous system in both normal and pathologically-affected animals.

Imipramine completely eliminated the defensive activity in neurotraumatizotional dogs, and resulted in predominant influence of biologically positive (alimentary) components of the preference reaction.

Producing the conflict situation under collision of biologically-positive (alimentary) and biologically-negative (defensive) stimuli, it is possible to use the method of food preference not only for estimation of the functional state of the central nervous system in animals but also for elucidation the central nervous system structures, which are predominantly attacked by neuropsychotropic drugs.

«ФЕНАМИНОВАЯ СТЕРЕОТИПИЯ» КАК ТЕСТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЦЕНТРАЛЬНОГО АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ И НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Е. Л. Щелкунов

Лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. И. П. Лапин)

В настоящее время нет простых тестов, которые позволяли бы непосредственно оценивать тормозящее или стимулирующее действие веществ на центральные адренореактивные структуры, — таких, например, тестов, какими являются модели никотиновых судорог и треморного или ареколинового тремора для оценки действия веществ на центральные холинореактивные структуры. Методы электрофизиологического анализа, включающие локальные разрушения и перерезки мозгового ствола [13, 20, 29 и др.] и нервных стволов, являются весьма трудоемкими и не отвечают потребностям фармакологов в количественной оценке и отборе (screening — «просеивание») большого количества новых лекарственных препаратов. Весьма распространенным, особенно при исследовании так называемых «психотропных» препаратов, является выяснение их влияния на двигательное возбуждение, вызываемое фенамином [34]. При этом, однако, не всегда оценка действия веществ на центральные адренореактивные структуры является четко сформулированной целью подобных работ [25], в связи с чем полученные данные не используются для анализа этого действия. Различные характеристики применяемой при этом аппаратуры (зачастую весьма сложной) для регистрации двигательной активности — даже при использовании разными авторами одинаковых принципиальных схем — практически допускают в большинстве случаев сопоставление лишь тех материалов, которые получены одним автором. Именно подобные обстоятельства являются одной из основных причин, вызывающих в последнее время повышенный интерес психофармакологов к так называемым неинструментальным методам исследования [11, 12, 20, 27]. Последние позволяют достаточно детально и точно регистрировать поведение животных и его изменения без использования специальной сложной аппаратуры с помощью элементарно простых приспособлений и точного определения

процедуры опыта. Исходя из представления о непосредственно возбуждающем действии фенамина на центральные адренореактивные структуры [5, 14, 15, 28, 30 и др.], мы разработали излагаемый ниже простой неинструментальный способ количественной оценки действия веществ на центральные адренореактивные структуры, с использованием в качестве объекта исследования крыс и мышей.



Рис. 1. Крыса в позе, типичной для «фенаминовой стереотипии».

Общая характеристика феномена «фенаминовой стереотипии» (ФС). То обстоятельство, что фенамин в достаточных дозах вызывает у животных состояние своеобразной стереотипии, или автоматизмов, хорошо известно и отмечалось многими исследователями [2, 6, 22, 24, 35]. Предложенный недавно [21] несложный инструментальный «тест глотания» для оценки возбуждающего действия фенамина на морских свинок использует одно из характерных проявлений фенаминовой стереотипии

(ФС) у этих животных. У крыс ФС в наиболее типичной форме состоит в мелких движениях передних конечностей и головы, более или менее напоминающих монотонное воспроизведение одного из простых рефлекс-

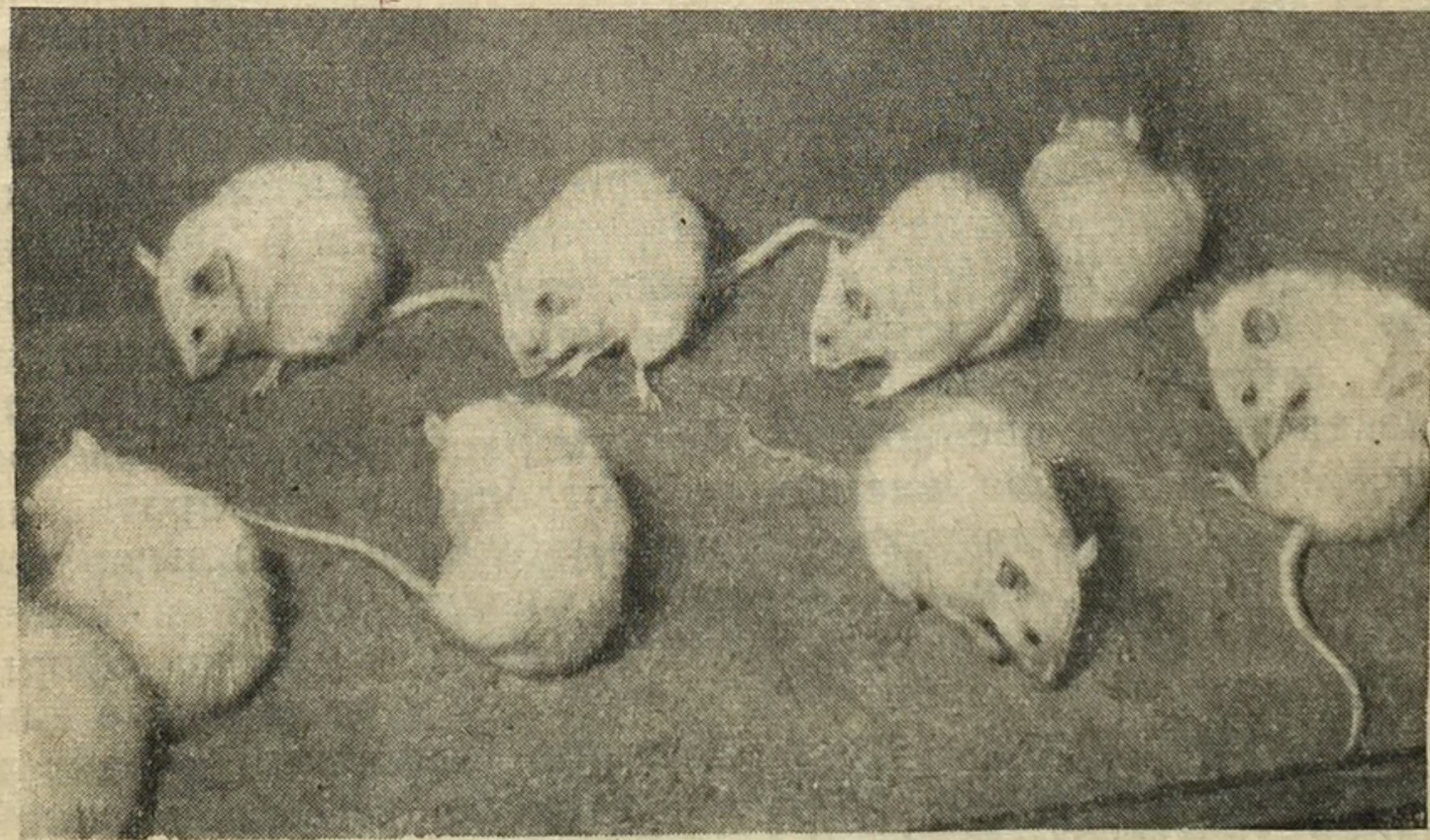


Рис. 2. Группа крыс в состоянии «фенаминовой стереотипии».

торных актов: принюхивания, вылизывания, вычесывания, разгрызания и т. п. Эти двигательные стереотипы осуществляются животными в характерных позах (рис. 1 и 2). Наиболее типичной является поза с неподвижными, широко расставленными задними конечностями, на которые животное опирается. Часто наблюдается картина «заваливания» назад, при этом животное как бы «сидит» на крестцовой части позвоночника

(см. рис. 2) или совсем лежит на спине. Передние лапы и голова производят при этом мелкие стереотипные движения характера вычесывания, вынюхивания и т. п. Таким образом, для ФС, наряду со своеобразными автоматизмами, характерным является резкое ограничение и полное прекращение той интенсивной и нормально координированной локомоции, которая возникает в первой фазе действия даже очень больших (смертельных) доз фенамина. Это прекращение локомоции связано с поддержанием постоянной позы при стереотипии.

Рассматриваемая особенность действия фенамина регистрируется и различными устройствами для регистрации локомоции крыс и мышей в виде уменьшения двигательной активности при увеличении дозы фенамина выше определенного предела [25, 35].

Длительность этого характерного периода «вынужденного» отсутствия нормальной локомоции при действии фенамина и его изменения было решено использовать для количественной оценки длительности центрального возбуждающего действия фенамина и его изменений при действии различных веществ подобно тому, как наркотическое действие и его изменения оцениваются длительностью сохранения бокового положения.

Характерные явления ФС возникают при дозах фенамина около 10 мг/кг — значительно меньших, чем смертельные. Реактивность на внешние раздражения — световые, звуковые, тактильные — при этом крайне уменьшена в отличие от повышенной рефлекторной возбудимости при действии меньших доз фенамина. Наблюдается торможение оборонительных и, еще раньше, пищевых условных рефлексов [7].

Если крысу осторожно приподнять и опять поставить на пол, она продолжает сидеть в той же позе или, сделав несколько шагов, останавливается. Резкие звуки также вызывают иногда незначительные перемещения животных. Нередко наблюдается перемещение животных назад: они пятятся мелкими шажками. Явление ФС, очевидно, связано с возбуждением фенамином подкорковых структур, осуществляющих соответствующие относительно простые врожденные координированные акты. При увеличении дозы фенамина продолжительность ФС увеличивается, при этом появляются признаки, по-видимому, более характерные для токсического действия, обычно предвещающие летальный исход: попятное движение толчками, вращение вправо и влево вокруг оси, судороги. Смерть наступает при явлениях общей депрессии при дозах фенамина $30\text{--}60 \text{ мг/кг}$. У мышей картина ФС весьма сходна с таковой у крыс, но прекращение локомоции наступает при больших дозах — около 20 мг/кг . Однако устойчивость сохранения позы у мышей меньше, чем у крыс, нередко (особенно при различных звуках) наблюдаются перебежки отдельных животных. У некоторой части мышей устойчивого сохранения позы не наблюдается при повышении доз фенамина вплоть до смертельных: у них периоды отсутствия локомоции чередуются с перебежками. Поэтому при работе с мышами необходимо подбирать животных с устойчивым сохранением позы при стереотипии (что, впрочем, желательно и при работе с крысами).

При этом, во избежание явлений «групповой токсичности фенамина», заключающейся в повышенной летальности сгруппированных мышей по сравнению с изолированными, необходимо наличие достаточно свободного пространства (не меньше 800 см^2 для группы в 10 мышей; в наших опытах для группы в 20 мышей было достаточно 2 ящиков $48 \times 29 \text{ см}$).

Методика. Мы использовали экспериментальную схему, при которой опытные и контрольные исследования проводятся последовательно на

каждом животном, т. е. каждое животное служит «своим собственным контролем». В этом случае статистически достоверные результаты в большинстве исследований получаются уже на группе, состоящей примерно из 8—10 крыс или 15 мышей.

В самом начале работы формировали группу животных, у которых устанавливали «фоновую» длительность ФС при введении одного фенамина. Первую дозу фенамина, 10 или 12 мг/кг внутрибрюшинно, вводили группе примерно из 15 крыс, которых помещали в ящики 58×58 см, по 7—8 штук в каждом. Из дальнейших опытов исключали тех животных, у которых четко выраженная стереотипия (по критерию отсутствия нормальной локомоции) не возникала при исходной дозе фенамина. У остальных животных путем постепенного уменьшения вводимых доз фенамина в течение последующих 3—4 опытов подбирали их индивидуально (6—9 мг/кг) таким образом, чтобы длительность ФС у отдельных животных в группе не различалась значительно, а находилась бы в определенном пределе (90—120 мин). Введение фенамина повторяли на каждой группе животных с интервалом в 3—4 дня (на 4—5-й день после предыдущего опыта). Практика показывает, что при таком интервале состояние крыс и мышей, как правило, оставалось удовлетворительным, а их вес — постоянным. Для каждого животного записывается: *a* — время введения фенамина, *b* — момент начала ФС (потеря способности к локомоции) и *c* — момент окончания ФС — возвращение нормальной локомоции. Величина *c*—*b* непосредственно характеризует длительность ФС для каждого животного группы. Если момент *b* не регистрируется, ФС можно характеризовать разностью *c*—*a* между моментом введения фенамина и окончанием ФС.

Начало ФС четко определяется тем моментом, когда увеличенная локомоторная активность крысы уступает место ФС с поддержанием определенной позы и отсутствием локомоции. В типичном случае крыса сидит посередине ящика отдельно от других животных; если ее поднять и опустить, она остается на месте, иногда продвинувшись на 2—3 шага. Для таких животных время выхода из ФС четко определяется с точностью до 1—2 мин восстановлением локомоции; при этом крыса начинает продвигаться к другим животным или к стенке ящика. Следует внимательно следить, чтобы в процессе осуществления ФС животные сидели отдельно одно от другого, так как восстановление реакции сгруппирования является весьма четким критерием выхода из ФС; если же животные сидят вплотную, то этот момент легко упустить.

Существенным является сохранение постоянной температуры в помещении при последовательных опытах. Колебания температуры не должны превышать 1°, в крайнем случае 2° С. При повышении температуры длительность ФС увеличивается. Большинство наших опытов проводилось при 16—18°. При невозможности поддержать температуру в заданном пределе следует при помощи дополнительных контрольных опытов определять фоновую длительность ФС при данной температуре. При соблюдении упомянутых условий длительность ФС для данного животного в последовательных контрольных опытах обычно не отличается больше чем на 5—10 мин.

Некоторым недостатком излагаемого конкретного варианта методики является применение различных абсолютных, но примерно равноэффективных доз фенамина, хотя и находящихся в определенном пределе (6—9 мг/кг в наших опытах). Это обстоятельство было определено в наших опытах чисто практическими соображениями. Так как различные животные обладают различной чувствительностью к фенамину (в частности, по критерию длительности ФС), то применение стандарт-

ной дозы фенамина, например 10 мг/кг, приводит к значительному разбросу времени ФС у отдельных животных и необходимости отдельно следить за 1—2 животными после того, как у остальных ФС кончилась. Можно сказать, что применение несколько различных доз фенамина лишь отражает в явной форме те различия в индивидуальной чувствительности животных, которые всегда имеют место и влияют на результаты фармакологического опыта в качестве неконтролируемого фактора. В данной опытной ситуации, как и в других, наиболее удобным было бы использование в опытах однородных по чувствительности к фенамину животных, что позволило бы применять одну дозу фенамина для разных животных без значительного разброса времени ФС.

При работе с мышами рабочие дозы фенамина составляют около 15 мг/кг. При приподнимании и опускании, а также при различных звуках мыши обычно пробегают некоторое расстояние. Техника регистрации ФС в общем аналогична таковой у крыс.

Обработка данных. Результат каждого опыта с совместным введением фенамина и исследуемого вещества сравнивался с двумя контрольными исследованиями, — перед данным опытом и после него, — в которых применялся один фенамин в постоянной дозе.¹ Для каждой крысы в группе вычисляли в минутах изменение времени ФС в опыте по отношению к среднему времени ФС в предыдущем и последующем контроле. Если обозначить длительность ФС для данного животного в опыте через ОП, в предыдущем контроле — через K^1 и в последующем контроле — через K^2 , то изменение времени ФС для данного животного в опыте по сравнению с контролем составит $\Delta = ОП - \frac{1}{2} (K^1 + K^2)$. Если изменение времени ФС для 1-го, 2-го, ..., n -го животного данной группы обозначить как $\Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_n$, то можно вычислить среднее изменение времени ФС для данной группы в опыте по сравнению с контролем:

$$\Delta_{\text{ср.}} = \frac{\Sigma \Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_n}{n},$$

где n есть число животных в группе. Для этого среднего изменения $\Delta_{\text{ср.}}$ определяли среднюю квадратическую ошибку m . Достоверность отличия $\Delta_{\text{ср.}} \pm m$ от нуля определяли по t —тесту Фишера и Стьюдента. Ниже в таблицах приводятся также изменения длительности ФС для каждого опыта, выраженные в процентах ($\Delta\%$). Эту величину мы получали путем отнесения суммы изменений длительности ФС в опыте к суммарной средней длительности ФС в предыдущем и последующем контролях:

$$\Delta\% = \frac{\Sigma \Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_n}{\frac{1}{2} \Sigma (K_1^1 + K_1^2), (K_2^1 + K_2^2) \dots (K_n^1 + K_n^2)},$$

где $K_1^1, K_2^1, \dots, K_n^1$ — первый контрольный опыт для 1-го, 2-го .. n -го животного, а $K_1^2, K_2^2, \dots, K_n^2$ — второй контрольный опыт для тех же животных. При исследовании нейролептиков наличие ФС оценивали также в альтернативной форме (см. табл. 2 и 4). В этом случае результаты опыта сопоставляли с объединенными данными предыдущего и последующего контролей по критерию χ^2 . В контрольных исследованиях ФС всегда наблюдалась у 100% животных.

Экспериментальные данные. По описанной методике было исследовано около 40 лекарственных препаратов различных типов. Все веще-

¹ При изменении веса подопытных животных целесообразно оставлять абсолютные количества вводимого фенамина постоянными.

ства вводили внутривенно. При отсутствии специальных указаний в таблицах препараты вводили одновременно с фенамином.

Симпатомиметики эфедрин и риталин, а также кокаин, оказывающий адреносенсибилизирующее действие, отчетливо увеличивают длительность ФС (табл. 1), что подтверждает правомерность исходной предпосылки о возможности использования данной методики для оценки центрального адренопозитивного эффекта. Введенные в отдельности, указанные препараты обуславливают увеличение координированной двигательной активности, но не вызывают типичной по критерию отсутствия локомоции стереотипии (исследованы дозы до 40 мг/кг).

Таблица 1

Изменение продолжительности фенаминовой стереотипии препаратами с центральным адренопозитивным действием и резерпином

№	Препарат	Доза, мг/кг	$M \pm m$, мин	$\Delta\%$	$p <$
1	Эфедрин	10,0	$+45,1 \pm 6,1$	50,0	0,001
2	Риталин	5,0	$+51,2 \pm 5,7$	55,7	0,001
3	Кокаин	5,0	$+73,1 \pm 11,3$	59,4	0,001
4	Резерпин	2,0 *	$-78,5 \pm 4,2$	60,5	0,001
5	Резерпин	2,0 **	$+33,4 \pm 6,1$	25,3	0,001

* За 3 ч до фенамина.

** Через 30 мин после фенамина.

Наиболее характерными и интересными являются данные о психотропных препаратах — нейролептиках и антидепрессантах.

Нейролептики фенотиазинового ряда (аминазин и стелазин) и производные бутирофенона [МД-2028 (галоанизон) и галоперидол] уже в небольших дозах снимают ФС (табл. 2 и 3, № 1—5). Порядок и

Таблица 2

Снятие фенаминовой стереотипии у крыс нейролептиками фенотиазинового ряда и производными бутирофенона

№	Препарат	Доза, мг/кг	Эффект	$p <$
1	Аминазин	4,0	0/9 *	0,001
2	"	2,0	3/9	0,001
3	"	0,5	9/9	
4	Стелазин	1,0	0/10 *	0,001
5	Стелазин за 30 мин	0,2	2/11	0,001
6	То же	0,2	3/14	0,001
7	МД-2028	20,0	0/14 **	0,001
8	То же	2,0	0/7 **	0,001
9	"	0,2	0/7 *	0,001
10	Галоперидол	2,0	0/10 **	0,001
11	"	0,1	1/6 *	0,001
12	"	0,025	7/7 ***	

Примечание. Числитель — наличие стереотипии, знаменатель — количество крыс в группе.

* Увеличенная, нормально координированная локомоция.

** Расслабление мускулатуры, каталепсия.

*** Уменьшение длительности ФС по сравнению с контролем на $18,6 \pm 8,0$ мин, $p < 0,05$.

соотношение эффективности этих препаратов в снятии феномена ФС в общем соответствует соотношению клинически эффективных дозировок этих препаратов, что подтверждает представление о значимости центрального адренолитического эффекта в механизме действия нейролептиков. Показателем высокой специфичности антифенаминового действия указанных соединений является то обстоятельство, что в минимальных дозах они лишь устраняют ФС и как бы возвращают животных к предшествующей фазе действия фенамина и к эффекту меньших его доз — к резко увеличенной нормально координированной двигательной активности. Наркотики резко отличаются от нейролептиков тем, что полностью снять ФС они могут лишь в наркотических дозах, вызывающих боковое положение животных. С дальнейшим повышением доз нейролептиков наблюдается типичное для больших доз подавление всякой двигательной активности и центральная миорелаксация (см. табл. 2, № 7, 8, 10). У нозинана специфичность действия выражена гораздо меньше: он устраняет ФС в дозах, уже вызывающих значительную заторможенность животных (табл. 3, № 4, 5). Дозы нозинана, которые еще не устраняют ФС, после прохождения действия фенамина зачастую вызывают полное обездвиживание животных с расслаблением мускулатуры.

Таблица 3

Изменение продолжительности фенаминовой стереотипии у мышей нейролептиками и ингибиторами МАО

Класс	№	Препарат	Доза, мг/кг	Эффект	$M \pm m$, мин	$\Delta\%$	$p <$
Нейролептики	1	МД-2028	20,0	0/14	—	—	0,001
	2	То же	2,0	0/7	—	—	0,001
	3	"	1,0	3/7	—	—	0,01
	4	Нозинан	10,0	2/8	—	—	0,001
	5	"	5,0	5/8	—	—	0,05
	6	Резерпин за 2 ч . .	4,0	6/6	$-67 \pm 14,2$	71,2	0,01
	7	Резерпин за 2 ч 30 мин	2,0	11/13	$-57 \pm 8,5$	50,0	0,001
Ингибиторы МАО	8	Ипразид за 22 ч . .	5,0	14/14	$+46,5 \pm 9,0$	38,0	0,001
	9	То же	50,0	14/14	$+132 \pm 9,2$	115,0	0,001
	10	Фенелзин за 22 ч . .	5,0	13/13	$+46,7 \pm 9,1$	30,0	0,001
	11	Катрон за 20 ч . . .	5,0	13/13	$+19,5 \pm 9,9$	12,8	0,1

Примечания. 1. Числитель — наличие стереотипии, знаменатель — количество мышей в группе. 2. Препараты 1—5 вводили одновременно с фенамином.

Интересно, что при уменьшении доз аминазина (как, вероятно, и других фенотиазиновых нейролептиков) можно наблюдать его «парадоксальное» действие, проявляющееся в увеличении продолжительности ФС. Так, например, в опытах на группе из 8 крыс введение аминазина в дозе 0,5 мг/кг одновременно с фенамином вызывало увеличение длительности ФС у 4 животных. Это увеличение продолжительности ФС закономерно наблюдалось у одних и тех же крыс при проведении серии опытов по схеме: К—О—К—О—К—О—К, где К — контрольное исследование, а О — опыт с одновременным введением 0,5 мг/кг аминазина и стандартной дозы фенамина. Если объединить данные трех опытов на этих четырех животных ($n = 4 \times 3 = 12$) и вычислить для них среднее изменение длительности ФС по сравнению с контролем, то оно составит $+71 \pm 16,9$ мин, или 45% прироста от контрольной про-

должительности ФС [$p < 0,002$]. У остальных 4 животных не наблюдалось достоверного изменения продолжительности ФС при данной дозе аминазина. То обстоятельство, что произвольно взятая малая доза аминазина 0,5 мг/кг вызывала в приведенной серии опытов увеличение длительности ФС только у половины животных, не является неожиданным, учитывая индивидуальные различия чувствительности животных к аминазину и фенамину. Для выявления синергизма аминазина и фенамина требуется, очевидно, определенное неодинаковое соотношение доз этих препаратов у различных животных.

Приведенные данные об увеличении продолжительности возбуждающего действия фенамина аминазином при определенном соотношении доз этих препаратов соответствуют аналогичным данным, полученным другими методиками: при инструментальной регистрации двигательной активности крыс [10] и при исследовании действия фенамина и аминазина на «самостимуляцию» крыс [32], а также нашим неопубликованным данным о возможности удлинения малыми дозами аминазина нарушающего действия фенамина на условные рефлексy крыс в лабиринте. Эти данные можно сопоставить также с показанной И. П. Лапиным возможностью усиления аминазином в узком диапазоне малых доз токсичности фенамина у сгруппированных мышей [26]. Если в предыдущих случаях аминазин удлинял возбуждающее действие фенамина, то последний, по-видимому, отражает также усиление возбуждающего действия фенамина. Рассмотренные «парадоксальные» эффекты малых доз аминазина в отношении фенаминового возбуждения, а также довольно многочисленные литературные данные о стимулирующем действии малых доз аминазина, по-видимому, отражают, в отношении центральных адренорецепторов, весьма общую фармакологическую закономерность синерго-антагонизма в действии медиаторов, их миметиков и «литиков» на рецептивные субстанции [1]. Эта закономерность, по-видимому, является общей для холино- и адренорецепторов. Способность малых доз холинолитиков вызывать холиномиметический эффект была неоднократно показана [1]. На периферии способность типичных адренолитиков — эрготамина, дигидроэрготамина, метилэргоновина, дибенамина — потенцировать в узком диапазоне малых доз эффекты фенамина была сравнительно недавно показана Коста и Цетлером [18] на мигательной перепонке кошки. Вышеприведенные литературные и собственные данные о синерго-антагонизме аминазина и фенамина можно, таким образом, рассматривать как дополнительное подтверждение представления о непосредственном действии аминазина и фенамина на центральные адренорецепторы. С другой стороны, принципиальное совпадение данных, полученных при помощи новой методики ФС, с данными других методик в отношении такого относительно тонкого феномена, каким является синерго-антагонизм аминазина с фенамином, может рассматриваться в качестве дополнительного свидетельства адекватности новой методики.

Если упомянутые выше нейролептики являются центральными адренолитиками и, по всей вероятности, блокируют эффекты фенамина, как и катехоламинов, конкурентным путем [5, 15], то эффекты резерпина связываются с изменением обмена эндогенных моноаминов, с нарушением процесса их концентрирования в клетке и депонирования [5, 15, 19]. При введении фенамина через несколько часов после резерпина наблюдается уменьшение длительности ФС (см. табл. 1, № 4, табл. 3, № 6, 7), при введении же резерпина одновременно или после фенамина (см. табл. 1, № 5) наблюдается увеличение длительности ФС. Эти факты соответствуют данным о физиологически двухфазном — адренопозитив-

ном (возбуждающем) и адренонегативном (тормозящем) действии резерпина [31], что соответствует двум биохимическим стадиям его действия — стадии освобождения в мозгу больших количеств свободных, высокоактивных катехоламинов и серотонина и стадии их истощения в мозгу.

Полного устранения ФС не наблюдается даже после введения больших доз резерпина. Этот результат не является неожиданным, учитывая, что резерпин не блокирует центральные адренорецепторы, на которые действует фенамин, а лишь изменяет нормальные соотношения между высшими симпатическими и парасимпатическими центрами, вмешиваясь в обмен медиаторов [5, 15, 19]. Методика ФС, таким образом, адекватно отражает качественное отличие фармакодинамики резерпина от фармакодинамики других нейрорептиков, являющихся производными фенотиазина и бутирофенона.

В отличие от нейрорептиков, устраняющих ФС или уменьшающих ее длительность, антидепрессанты значительно увеличивают продолжительность ФС. Это относится как к гидразиновым ингибиторам МАО (см. табл. 3, № 8—11), так и к имипрамину и хлорацизину (табл. 4). На эффекте последних препаратов мы остановимся несколько подробнее. Типичные холинолитики, как атропин, скополамин (см. табл. 4) и пентафен, также значительно увеличивают продолжительность ФС, что соответствует опубликованным данным об усилении холинолитиками возбуждающего действия фенамина [8, 17, 36].

Поскольку имипрамин и хлорацизин обладают холинолитическим действием, возникает вопрос, не обуславливается ли целиком центральное адренопозитивное действие этих препаратов, в частности их способность увеличивать продолжительность ФС, центральным холинолитическим компонентом их действия? Из табл. 4 можно видеть, что по способности увеличивать продолжительность ФС — как и по другим тестам на усиление центральных эффектов фенамина [7, 8, 9] — имипрамин и в особенности хлорацизин значительно превосходят атропин и скополамин, хотя и уступают им по силе холинолитического действия в десятки и сотни раз. Так, скополамин и атропин вызвали достоверное увеличение длительности ФС в дозах от 0,5 и 1,0 мг/кг соответственно, а хлорацизин и имипрамин — в дозах от 0,06 мг/кг. Эти данные, по-видимому, говорят в пользу представления о специфическом адренопозитивном действии антидепрессантов и совпадают с результатами, полученными по методике «самостимуляции» мозга на крысах [32]. Не исключено, однако, что более сильное адренопозитивное действие хлорацизина и имипрамина обуславливается спецификой центральных холинорецепторов и центрального антихолинергического действия этих препаратов по сравнению с классическими холинолитиками.

Особое внимание обращает то обстоятельство, что достоверное увеличение продолжительности ФС наблюдалось уже от таких малых доз имипрамина и хлорацизина, как 0,06 мг/кг, что составляет всего 4,2 мг на человека весом 70 кг, и значительно меньше клинических дозировок препаратов. Указанные дозы являются наименьшими эффективными из использованных в эксперименте дозами имипрамина [3] и хлорацизина.

В связи с тем, что по существу методика ФС вскрывает лишь увеличение длительности центрального возбуждающего действия фенамина, может возникнуть вопрос, какой более конкретный механизм лежит в основе этого увеличения длительности. В частности, этот вопрос относится к эффектам имипрамина и хлорацизина. Не может ли увеличение длительности ФС хлорацизином и имипрамином просто отражать, на-

Увеличение продолжительности фенаминовой стереотипии у крыс под влиянием различных доз антидепрессантов и холинолитиков

Дозы, мг/кг		0,06	0,125	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	16,0
Тофранил	$M \pm m$, мин	$11,7 \pm 3,8$ $p < 0,01$		$15,3 \pm 3,7$ $p < 0,002$		$23,3 \pm 6,5$ $p < 0,01$		$92,5 \pm 11,0$ $p < 0,001$	
	%	17,2%		20,2%		26,6%		124,5%	
Хлорацизин	$M \pm m$, мин	$24,2 \pm 7,2$ $p < 0,01$	$36,7 \pm 9,5$ $p < 0,002$	$60,5 \pm 5,5$ $p < 0,001$		$87,0 \pm 7,8$ $p < 0,001$		$103,0 \pm 7,1$ $p < 0,001$	
	%	28,2%	46,8%	87,0%		93,5%		198,4%	
Скополамин	$M \pm m$, мин			$3,2 \pm 3,5$ $p > 0,05$	$22,4 \pm 8,6$ $p < 0,05$	$36,2 \pm 6,3$ $p < 0,001$	$42,5 \pm 7,8$ $p < 0,001$	$72,0 \pm 9,1$ $p < 0,001$	
	%			4,8%	38%	31,6%	39,0%	72,0%	
Атропин	$M \pm m$, мин				$13,4 \pm 13,9$ $p > 0,05$	$12,4 \pm 3,3$ $p < 0,01$	$27,0 \pm 9,0$ $p < 0,02$	$62,0 \pm 9,6$ $p < 0,001$	$80,8 \pm 9,0$ $p < 0,001$
	%				16,2%	16,7%	36,3%	70%	103,0%

пример, то обстоятельство, что эти вещества каким-то образом тормозят метаболические превращения фенамина и стабилизируют его в организме? Это означало бы, что хлорацизин и имипрамин сами по себе могут и не обладать центральным адренопозитивным действием.

Выше уже упоминалось, что данные, полученные при помощи методики ФС, находятся в хорошем соответствии с данными других методик, позволяющих регистрировать не только продолжительность, но и интенсивность центрального возбуждающего действия фенамина. В особенности четко это можно показать на примере исследования различными методиками способности имипрамина усиливать центральные эффекты фенамина. Эта способность имипрамина проявляется и в усилении вызванного фенамином повышения темпа «самостимуляции» через вживленные в мозг электроды [32, 33], и в усилении возбуждающего действия фенамина на условные оборонительные рефлексы [16, 37], и в усилении психомоторного возбуждающего действия фенамина, измеренного инструментально [10], и в усилении способности фенамина вызывать нарушение пищевых и оборонительных условных рефлексов [4] и, наконец, в усилении эффекта групповой токсичности фенамина [4, 26]. Способность холинолитиков усиливать центральные эффекты фе-

Таблица 4

Увеличение продолжительности фенаминовой стереотипии у крыс под влиянием различных доз антидепрессантов и холинолитиков

Дозы, мг/кг		0,06	0,125	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	16,0
Тофранил	$M \pm m$, мин	$11,7 \pm 3,8$ $p < 0,01$		$15,3 \pm 3,7$ $p < 0,002$		$23,3 \pm 6,5$ $p < 0,01$		$92,5 \pm 11,0$ $p < 0,001$	
	%	17,2 %		20,2 %		26,6 %		124,5 %	
Хлорацизин	$M \pm m$, мин	$24,2 \pm 7,2$ $p < 0,01$	$36,7 \pm 9,5$ $p < 0,002$	$60,5 \pm 5,5$ $p < 0,001$		$87,0 \pm 7,8$ $p < 0,001$		$103,0 \pm 7,1$ $p < 0,001$	
	%	28,2 %	46,8 %	87,0 %		93,5 %		198,4 %	
Скополамин	$M \pm m$, мин			$3,2 \pm 3,5$ $p > 0,05$	$22,4 \pm 8,6$ $p < 0,05$	$36,2 \pm 6,3$ $p < 0,001$	$42,5 \pm 7,8$ $p < 0,001$	$72,0 \pm 9,1$ $p < 0,001$	
	%			4,8 %	38 %	31,6 %	39,0 %	72,0 %	
Атропин	$M \pm m$, мин				$13,4 \pm 13,9$ $p > 0,05$	$12,4 \pm 3,3$ $p < 0,01$	$27,0 \pm 9,0$ $p < 0,02$	$62,0 \pm 9,6$ $p < 0,001$	$80,8 \pm 9,0$ $p < 0,001$
	%				16,2 %	16,7 %	36,3 %	70 %	103,0 %

пример, то обстоятельство, что эти вещества каким-то образом тормозят метаболические превращения фенамина и стабилизируют его в организме? Это означало бы, что хлорацизин и имипрамин сами по себе могут и не обладать центральным адrenoпозитивным действием.

Выше уже упоминалось, что данные, полученные при помощи методики ФС, находятя в хорошем соответствии с данными других методик, позволяющих регистрировать не только продолжительность, но и интенсивность центрального возбуждающего действия фенамина. В особенности четко это можно показать на примере исследования различными методиками способности имипрамина усиливать центральные эффекты фенамина. Эта способность имипрамина проявляется и в усилении вызванного фенамином повышения темпа «самостимуляции» через вживленные в мозг электроды [32, 33], и в усилении возбуждающего действия фенамина на условные оборонительные рефлексы [16, 37], и в усилении психомоторного возбуждающего действия фенамина, измеренного интрукментально [10], и в усилении способности фенамина вызывать нарушение пищевых и оборонительных условных рефлексов [4] и, наконец, в усилении эффекта групповой токсичности фенамина [4, 26]. Способность холинолитиков усиливать центральные эффекты фена-

нам
лен
ност
ский
ной
фич
ност
пара
при
рали
черч
стви
жде
при
и ка
мя и
в ли
умен
кото
обус

долж
По м
цент
амин
исте
ка в
уже
или
лива
ного
и им
этого
но и
в те
ни п
мая
верк
закл
пока
ациз
слов
ФС
кото
не в
тако
умен
на 1/
посл
2,7
у од
ная

намина была также показана всеми этими методиками. Все перечисленные методики дают возможность регистрировать не только длительность, но и интенсивность эффектов фенамина.

Особенно ценным в плане данного обсуждения является методический вывод Тонини, основанный на исследовании изменений двигательной активности ряда веществ с помощью инструментальной счетно-графической методики, регистрирующей как интенсивность, так и длительность двигательного возбуждения [35]. Он приходит к заключению, что параметры интенсивности и длительности двигательного возбуждения при действии ряда веществ, в частности фенаминоподобного стимулирующего типа действия (фенамин, первитин), изменяются в общем параллельно, и кривые «доза-эффект» для этих веществ могут быть вычерчены при рассмотрении только длительности их возбуждающего действия. Более того, использование параметра длительности возбуждения для таких веществ является предпочтительным [10], так как при увеличении их дозы до определенного предела частота движений и как следствие их общее количество начинают уменьшаться, в то время как длительность периода возбуждения продолжает увеличиваться в линейной зависимости от дозы [35, стр. 50; рис. 39]. По-видимому, уменьшение количества регистрируемых движений при достижении некоторых критических дозировок первитина в цитированных опытах обусловливается возникновением стереотипии.

Все эти данные дают основание представить себе увеличение продолжительности ФС хлорацизинном и имипрамином следующим образом. По мере инактивации фенамина происходит постепенное падение его концентрации в мозгу. Действие относительно малых концентраций фенамина, сохраняющихся по истечении известного отрезка времени и не способных уже в отдельности вызывать или поддерживать ФС, усиливается в случае совместного введения хлорацизина и имипрамина и в результате этого оказывается достаточно интенсивным, чтобы еще в течение известного времени поддерживать ФС. Прямая экспериментальная проверка такого представления заключается в том, чтобы показать способность хлорацизина и имипрамина обуславливать возникновение ФС от таких доз фенамина, которые сами по себе еще не вызывают ФС. Приводимые ниже опыты иллюстрируют возможность такого анализа (табл. 5).

В ряде последовательных опытов по описанной выше методике мы уменьшали подобранные до этого для каждой крысы дозы фенамина на $\frac{1}{3}$ от их исходной величины до тех пор, пока в результате такого последовательного уменьшения на $\frac{1}{3}$ (например: 6 мг/кг — 4 мг/кг — 2,7 мг/кг — 1,8 мг/кг) конечные дозы фенамина не вызывали ФС ни у одного из животных группы. Средние величины этих доз \pm стандартная ошибка приведены в левой части табл. 5 для двух групп крыс.

Таблица 5

Возникновение ФС от неэффективных доз фенамина при одновременном и последовательном введении крысам хлорацизина

Фенамин, мг/кг	Хлорацизин, мг/кг	Число животных	Длительность ФС в мин
$1,85 \pm 0,13$	—	7	0
$1,85 \pm 0,13$	10,0 *	7	$164 \pm 17,7$
$1,85 \pm 0,13$	—	7	0
$1,9 \pm 0,16$	—	13	0
$1,9 \pm 0,16$	30,0 **	13	$147 \pm 12,5$
$1,9 \pm 0,16$	—	13	0

* Одновременно с фенамином.

** Через 30 мин после фенамина.

После этого данные неэффективные дозы фенамина сочетали в одной группе с одновременным введением 10 мг/кг хлорацизина, а в другой — с введением 30 мг/кг хлорацизина через 30 мин после введения фенамина. У всех животных при сочетании хлорацизина с фенамином возникла ФС, средняя продолжительность которой приведена в табл. 5. Повторное контрольное исследование на каждой группе животных подтвердило, что уменьшенные дозы фенамина сами по себе не вызывают ФС ни у одного животного. Существенно отметить, что 30-минутный интервал, с которым у части животных был введен хлорацизин после фенамина, заведомо превышал «скрытый период» появления ФС после введения одного фенамина в стандартных дозах у этих животных.

Таким образом, хлорацизин не только продлевает, но и усиливает возбуждающее действие фенамина: ранее неэффективные в отношении вызова ФС дозы фенамина вызывают этот феномен при сочетании с хлорацизином. Аналогичные данные были получены с имипрамином. Каков механизм усиления этими препаратами центрального действия фенамина: связано ли оно с непосредственным действием хлорацизина и имипрамина на адренорецепторы или, может быть, обусловлено торможением ими каких-то структур, уравнивающих возбуждение адренергических нейронов — этот вопрос остается открытым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карасик В. М. Успехи совр. биол., 1946, 21, 1, 1.
2. Кузнецов А. И. Сб. рефератов научных работ ВМА им. С. М. Кирова за 1944 г. Л., 1947, 25.
3. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 613.
4. Лапин И. П., Хаунина Р. А. и Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 183.
5. Михельсон М. Я., Щелкунов Е. Л. Симпозиум: Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность. Л., 1963, 43—134.
6. Фаддеева В. К. Журн. высш. нервн. деят., 1951, 2, 165.
7. Щелкунов Е. Л. Журн. высш. нервн. деят., 1962, 1, 173.
8. Щелкунов Е. Л. Журн. высш. нервн. деят., 1963, 4, 740.
9. Щелкунов Е. Л. *Activitas Nervosa Superior*, 1963, 5, 1, 4.
10. Babbini M., Missere G., Tonini G. In: *Techniques for the study of psychotropic drugs*. Modena, 1961, 88—90.
11. Bastian J. W. *Arch. int. pharmacodyn.*, 1961, 133, 3—4, 347.
12. Boissier J. R. *Encephale*, 1961, 4, 340.
13. Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. *EEG. clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 119.
14. Bovet D. *Science*, 1959, 129, 1225.
15. Brodie B. B., Spector S., Shore P. A. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 2, 2, 548.
16. Carlton P. L. *Pharmacologist* (Wash. D. C.), 1960, 2, 70.
17. Carlton P. L., Didamo P. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 132, 91.
18. Costa E., Cetler G. J. *Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, 125, 3, 230.
19. Costa E., Gessa G. L., Hirsh C., Kuntzman R., Brodie B. B. *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 196, 1, 118.
20. Dell P., Bonvallet M. *EEG. clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 701.
21. Fleury C., Frommel Ed., Strassburger L. *Arch. Sci.*, 1961—1962, 14, 3, 517.
22. Gunn J. A., Gurd M. R. *J. Physiol. (Lond.)*, 1940, 97, 453.
23. Irvin S. *Science*, 1962, 136, 123.
24. Irvin S., Armstrong P. M. *Neuro-psychopharmacology*, 1961, 2, 151.
25. Knoll J. *Acta Biol. Med. Germanica*, 1961, 7, Suppl. 1, 9.
26. Lapin I. P. *Psychopharmacologia* (Berl.), 1962, 3, 413.
27. Maffii G. *Farmaco Ed. Sci.*, 1959, 14, 2 101.
28. Rossum J. M., Schoot J. B., van der, Hurkmans J. A. *Th. Experientia*, (Basel), 1962, 18, 229—230.
29. Rothballer A. B. *EEG. clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 603.
30. Rothballer A. B. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 2, 2, 494.
31. Schmitt H., Schmitt H., Depoilly F. *Nature*, 1962, 196, 4849, 73.
32. Stein L. *Recent Advances in Biol. Psychiat.*, N. Y., 1962, 4, 288—308.
33. Stein L., Seifter J., *Science*, 1961, 134, 286.

34. Tonini G. (Ed.) Techniques for the Study of Psychotropic Drugs. Modena, 1961.
35. Tonini G. In: Techniques for the Study of Psychotropic Drugs. Modena, 1961, 28—56.
36. Tripod J. Helv. physiol. pharmacol. Acta, 1952, 10, 403.
37. Weissman A. Pharmacologist (Wash. D. C.), 1961, 3, 2, 60; Psychopharmacol. Abstr., 1961, 8, 1809.

„AMPHETAMINE STEREOTYPY“ AS A TEST FOR THE EVALUATION OF THE CENTRAL ADRENERGIC ACTION OF ANTIDEPRESSANTS AND NEUROLEPTICS

E. L. Schelkunov

1. A simple noninstrumental technique for the quantitative evaluation of the action of psychotropic drugs on the central adrenergic structures was devised. We made use of a specific property of the sympathomimetic amine, amphetamine, which when given in significantly high doses (rats — about 10 mg/kg; mice — about 20 mg/kg) produces the cessation of normal locomotion and the prolonged maintenance of a characteristic immobile posture with stereotypical movements of head and front limbs (the „amphetamine stereotypes“—AS). The duration of the period of absence of normal locomotion was used to quantify the central stimulating effect of amphetamine, and the changes in this duration produced by various drugs were utilized for the evaluation of the action of these drugs on the central effects of amphetamine, i. e. on the processes of central adrenergic excitation.

2. The neuroleptics of the phenothiazine group (chlorpromazine, stelazine) and of the butyrophenone derivatives (haloperidol, haloanison), in contrast to hypnotics (nembutal, chloralhydrate), have specific central antiamphetamine (adrenolytic) action. In minimal doses they abolish the AS, and reestablish the locomotion increased by amphetamine. If the dose of neuroleptics is further increased, a progressive immobility of the animals develops. After reserpine pretreatment the AS is retained but its duration is markedly decreased.

3. Antidepressants — MAO inhibitors (iproniazide, phenelzine, catron) as well as imipramine and chloracizine markedly increased the duration of the AS. Cholinolytics (atropine, scopolamine, parpanit) also increased the duration of the AS. However this action, of even the strongest cholinolytics, is weaker than that of chloracizine and imipramine. This fact attests to the specific adrenergic action of chloracizine and imipramine.



**Клиническая
психофармакология
антидепрессантов**

К

Р
в, псих
успеш
синтез
римен
ществ
Точная
ческое
с боль
ственн
ристик
пример
не луч
лучи в
шире п
ратуре
Из
депрес
в фарм
ровать
ные пр
с резул
вых лю
хотроп
чем бо
вых лю
ствие [
ным и
психотр

КОНТРОЛЬНЫЕ МЕТОДЫ В КЛИНИЧЕСКОМ ИСПЫТАНИИ НОВЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Ю. Л. Нуллер

Лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. И. П. Лапин);
отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий)

Разительные перемены, произошедшие за последнее десятилетие в психиатрии, в значительной степени обусловлены возникновением и успешным развитием психофармакологии. В настоящее время ежегодно синтезируются десятки новых психотропных средств, и только их экспериментальное изучение и сравнительная оценка могут обеспечить осуществление направленного синтеза еще более эффективных препаратов. Точная сравнительная оценка новых лекарств имеет большое экономическое значение, при отборе для массового выпуска, сопряженного с большими затратами, действительно наилучших из имеющихся лекарственных средств. Не меньшее значение имеют сравнительные характеристики лечебных препаратов для клинической практики. Однако на примере зарубежной литературы видно, что зачастую выше оцениваются не лучшие лекарства, а те, которые активнее рекламируются, или, будучи выпущенными более крупными фирмами в больших количествах, шире применяются и, следовательно, шире освещаются в научной литературе.

Известно, что изучение психотропных средств и в особенности антидепрессантов сопряжено с большими трудностями, так как обычный в фармакологии метод исследования на животных не позволяет моделировать на них психическую деятельность человека, и полученные данные представляют ценность лишь при установлении их корреляции с результатами клинического эксперимента. Даже испытания на здоровых людях не могут выявить терапевтически ценные особенности психотропных средств, так как здоровый человек реагирует на них иначе, чем больной: например, антидепрессант тофранил на психически здоровых людей оказывает отчетливое седативное, а не тимолептическое действие [12, 18, 22, 24, а также собственные наблюдения]. Поэтому главным и наиболее адекватным методом изучения и сравнительной оценки психотропных средств в настоящее время остается их клиническое испы-

тание, которое должно проводиться в условиях, отвечающих всем требованиям, предъявляемым к научному исследованию. В зарубежной литературе имеется большое количество работ, посвященных теории и практике клинической оценки лекарственных средств, в том числе психотропных. Однако даже беглое ознакомление с клинической литературой поражает разноречивостью оценок различных препаратов. Так, если в большинстве исследований антидепрессивная активность тофранила оценивается весьма высоко (например, 85% улучшений при лечении тофранилом и 12% у больных, получавших плацебо [11]), то в других работах делается вывод, что эффективность тофранила достоверно не отличается от эффективности плацебо [40, 25]. То же относится к сравнительной оценке ряда антидепрессантов: в то время как многие авторы указывают, что тофранил дает лучшие результаты при лечении депрессий, нежели антидепрессанты из группы ингибиторов моноаминоксидазы [9, 13, 19, 29], имеются работы, где на большом материале фенелзин оказался более эффективным, чем тофранил [16, 26], а процент улучшений при лечении депрессий марпланом и тофранилом соответственно составлял 91% и 71% [16].

Не стремясь к полному охвату всей литературы, посвященной данному вопросу, мы ставим себе целью ознакомить читателя с некоторыми методами, применяемыми для повышения достоверности оценки эффективности лекарственных средств, и проанализировать на ряде примеров причины расхождений в результатах клинических исследований антидепрессантов.

Схематически факторы, приводящие к ошибкам и обуславливающие тем самым разноречивость выводов, можно разделить на две группы: устранимые и учитываемые — такие, как ошибки в планировании работы, группировке и оценке экспериментального материала, метод сбора информации и ее обработки, и неустраняемые (или трудноустраняемые) — это субъективность и предвзятость в оценке состояния как со стороны самого больного, так и врача; отношение больного к самому факту проведения терапии; взаимное влияние друг на друга врача и больного, а также ряд случайных внешних и внутренних факторов, воздействующих на состояние больного, его настроение, отношение к лечению. Для того чтобы устранить влияние факторов второго рода на результаты испытания, необходимо иметь равноценную контрольную группу, в которой больные находились бы в тех же условиях. В этом случае разница в изменениях, обнаруженных в лечебной и контрольной группах, может быть с уверенностью приписана действию исследуемого лекарства.

Плацебо. Наличие адекватного контроля является обязательным условием любого достоверного эксперимента, в том числе и испытания лекарственных средств. В клинко-фармакологических исследованиях принято считать, что таким контролем может быть либо группа больных, сходная по составу с группой, получающей терапию, либо, как бывает чаще, полагают, что само состояние больного до начала лечения является контролем к терапевтическому действию лекарства. В некоторых случаях правомерность второй точки зрения не вызывает сомнений: действительно, если до применения стрептомицина смертность от туберкулезного менингита составляла 100%, то любое количество случаев успешного использования стрептомицина при этом заболевании является совершенно достоверным показателем эффективности лекарства; резкий обрыв депрессивной фазы после двух или трех сеансов ЭСТ также не оставляет сомнений в терапевтической эффективности этого метода лечения. Однако во многих случаях против такого подхода можно выдви-

нута ряд возражений, главным из которых является то, что здесь не учитывается психологическое воздействие самого факта приема лекарства, с которым всегда связана надежда на облегчение, его значимость для больного. История медицины знает немало примеров того, как популярные и как будто бы эффективные в свое время лечебные средства при дальнейшем изучении оказывались лишенными фармакологического действия: достаточно вспомнить органотерапию Броун—Секара, при которой наблюдались поразительные случаи «исцеления» и «омоложения», хотя, как потом выяснилось, при приеме внутрь гормоны полностью инактивировались. Еще совсем недавно при шизофрении рекомендовалось применение внутрь адреналина от 10 до 40 капель 0,1%-ного раствора в день, хотя совершенно ясно, что, во-первых, даже парентерально введенный адреналин не обладает терапевтическим эффектом при шизофрении, а во-вторых, при приеме внутрь он попросту неактивен. В более отдаленные времена, как указывает Шапиро [42], большинство применяемых лекарств (кровь, выделения и части тела различных животных, некоторые корни и травы) были фармакологически неэффективными, однако длительное существование этих средств свидетельствует о том, что они приносили какое-то облегчение и пользу больным. Врачи издавна знали, что сам факт приема лекарства способен успокоить, а иногда и облегчить состояние больного, и порой применяли с этой целью заведомо терапевтически неактивные средства, получившие название «п л а ц е б о». Слово «плацебо» произошло от латинского глагола *placere* — нравиться. В медицинском словаре 1811 г. термин плацебо определялся как «эпитет, даваемый любому лекарству, применяемому более для удовольствия, чем для пользы больного» [42]. В дальнейшем плацебо стали называть лекарственную форму, имитирующую исследуемое лекарственное средство, но фармакологически неактивную. Те изменения, которые возникли в результате приема плацебо, называются «п л а ц е б о - э ф ф е к т о м». Соответственно в окончательном действии любого лекарства или лечебной процедуры может присутствовать и плацебо-эффект. Поэтому более точным будет определение плацебо-эффекта как такого изменения в состоянии больного, которое возникает в связи с приемом лекарства, но не обусловлено его фармакологическим действием.

Плацебо бывает «чистым» — обычно это крахмал, лактоза, тальк, мел и т. п., т. е. биологически и физиологически инертные вещества, или «нечистым» — содержащим активное начало, но не действующее при данной болезни или в данной дозе [42]. Для того чтобы применение плацебо достигло поставленной цели, необходимо, разумеется, чтобы больной (или испытуемый) не узнал о том, что он получает «пустышку», и поэтому плацебо должно быть неотличимым по внешнему виду, весу, вкусу и запаху от исследуемого лекарства. Однако, как указывает Тьютер [43], отсутствие определенных побочных эффектов, связанных с приемом того или иного лекарственного средства, может «разоблачить» плацебо. Поэтому в плацебо иногда добавляют незначительные количества веществ, вызывающих сходные побочные эффекты [37]. Так, испытывая тофранил и хлорацизин, которые, как известно, обладают выраженным холинолитическим действием, мы добавляли в плацебо небольшое количество атропина.

В настоящее время в литературе имеется большое количество сообщений о случаях положительного действия плацебо при различных заболеваниях. Так, Бичер [10] описывает приблизительно в 30% наблюдений облегчение или полное исчезновение головных и стенокардитических болей, тяжелых послеоперационных болей, кашля при приеме

плацебо. Плацебо способно проявлять свое действие как в сфере субъективных переживаний и ощущений, так и вызывать в организме материальные, объективно улавливаемые изменения. Например, Вольф [44] наблюдал больных с фистулой желудка; введение плацебо атропина вызывало у них торможение желудочной секреции. Мид [35] описывает опыты, в которых испытуемые (ранее не злоупотреблявшие алкоголем) реагировали на плацебо алкоголя покраснением лица, нарушением координации движений, дизартрией. Кроме положительного, описан и отрицательный плацебо-эффект. Вольф и Пинский [45] сообщают о случаях эпигастральных болей, коллапса, медикаментозного дерматита при приеме плацебо; часто наблюдаются головокружение, тошнота, сухость во рту, трудность сосредоточиться, сонливость и т. п. [10].

В настоящее время делаются попытки объяснить механизм действия плацебо. Вольф [44] указывает, что действие плацебо определяется его значимостью для больного и осуществляется посредством церебро-висцеральных связей через вегетативные нервные пути, другие нервные каналы и гуморальные механизмы. Ряд отрицательных и положительных плацебо-эффектов, безусловно, может быть понят как неспецифическая стрессовая реакция на значимый для больного момент приема лекарства.

Чрезвычайно большую роль в действии плацебо играют условно-рефлекторные механизмы, так как у каждого человека факт приема лекарства связан с его предшествующим опытом. Однако окончательное понимание того, каким образом осуществляется плацебо-эффект, будет возможно лишь после того, как полностью будут раскрыты механизмы, лежащие в основе внушения. Кстати, знакомство с действием плацебо может объяснить случаи успешного лечения многими гомеопатическими средствами, так как при их назначении особенно подчеркивается значимость процедуры приема лекарства. Частые приемы в строго определенное время, точное отмеривание большого количества гранул или капель; сложное чередование нескольких лекарств в определенных пропорциях концентрируют внимание больного на приеме гомеопатических средств, иначе говоря, здесь создается «концентрированный плацебо-эффект».

Дальнейшее изучение действия плацебо привело к выявлению интересного факта. Бичер [10], сравнивая 15 работ разных авторов, в том числе 7 собственных, проведенных на 1082 больных, получавших плацебо и страдавших различными заболеваниями (послеоперационные, стенокардитические и головные боли, тревога, кашель, озноб, морская болезнь и др.), обнаружил, что во всех группах процент больных, благополучно реагировавших на плацебо, был приблизительно одинаков и в целом составлял $35,2 \pm 2,2\%$. Эти, а также и другие данные привели к выводу, что в каждой группе испытуемых (больных) существует какая-то часть людей, подверженных действию плацебо (так называемые «плацебо-реакторы») и не реагирующих на плацебо. В свою очередь плацебо-реакторы делятся на «плацебо-негативных» и «плацебо-позитивных». Джойс [27] определяет положительную плацебо-реакцию как направленную против сдвигов, происходящих в организме под влиянием стресса, болезни, экспериментальной ситуации, в то время как при отрицательной плацебо-реакции имеют место неблагоприятные сдвиги от нормального состояния, вызванные самим плацебо. Имеются попытки дать психологическую характеристику плацебо-реакторов. Ласанья с соавторами [33] указывают, что против ожидания плацебо-реакторы не являются навязчивыми нытиками, а наоборот, часто бывают живыми, общительными людьми. Попытки персонала заранее «угадать» плацебо-реакторов обычно оканчивались неудачей [27]. Джойс [27]) и Гартнер [20]

отмечают, что при психологическом обследовании плацебо-реакторов удается выявить, что они чаще являются более невротичными, экстра-вертированными личностями.

При изучении действия плацебо-«антидепрессанта» (фенелзина) на группу депрессивных больных с различными синдромами и диагнозами и на больных шизофренией с апато-абулическим синдромом у нас создалось впечатление, что в действии плацебо можно, по крайней мере, выделить два фактора: неспецифический, заключающийся в том, что применение «нового лекарства» обуславливает большее внимание к больному со стороны врачей и обслуживающего персонала: его чаще смотрят, больше разговаривают, иногда чаще измеряют артериальное давление и производят различные анализы и т. д. Все это может вызывать незначительное оживление больного, которое воспринимается врачом как результат «стимулирующего» действия «лекарства». Второй фактор играет роль в тех случаях, когда у больного сохраняется сознание болезни (иногда такие больные считают, что они страдают каким-либо соматическим заболеванием) и назначение «нового лекарства» вселяет в них некоторую надежду на выздоровление, скорое возвращение домой, что вызывает улучшение настроения, которое расценивается как результат антидепрессивного действия лекарственного средства. В зависимости от характера заболевания, его выраженности, в формировании плацебо-эффекта будет играть ведущую роль один из перечисленных моментов. Конечно, второй фактор может обеспечить более выраженный плацебо-эффект при прочих равных условиях и имеет место у больных с более сохранной личностью и там, где депрессия является в известной степени вторичной. В этом смысле положительная реакция на плацебо может служить благоприятным прогностическим признаком.

Подтверждением этого могут явиться данные Ханкоффа, Фридмэна и Энгельгардта [23] о продолжительности ремиссии у больных шизофренией, предварительно обследованных с целью выявления плацебо-реакторов. Оказалось, что среди больных, поступивших вновь в больницу, в течение первого месяца после выписки не было ни одного плацебо-реактора, среди продержавшихся дома от 1 до 9 месяцев их было 60%, а среди тех, кто не поступил повторно в больницу в продолжение 1,5—2 лет, плацебо-реакторы составляли 82%.

Из всего вышеизложенного видно, что больные, получающие плацебо, являются более адекватным контролем при испытании новых лекарственных средств, нежели больные, просто лишенные лекарства, так как в некоторых случаях плацебо-эффект практически неэффективного лекарства может быть ошибочно приписан его фармакологическому действию. Если же окажется, что в контрольной (получающей плацебо) и леченой группах количество и степень улучшений будут равными или одного порядка, то станет ясным, что испытываемое лекарство в данном случае является терапевтически неактивным, а улучшения связаны с плацебо-эффектом. И, наоборот, достоверная разница в действии лекарственного средства и плацебо свидетельствует о высокой эффективности первого.

Применять плацебо можно либо у контрольной группы больных, которая должна быть подобрана в строгом соответствии с опытной группой, либо у того же больного до или в процессе лечения. В этом случае больной будет служить сам себе контролем. Возможны и другие способы, соединяющие в себе элементы двух вышеизложенных, когда две более или менее равнозначные группы больных получают известное время (обычно около 4 недель, если испытываются антидепрессанты)

изучаемые лекарства и плацебо, которые чередуются в определенном для каждой группы порядке.

Важными моментами, которым посвящена специальная литература, являются этическая сторона вопроса и выбор объектов, где применение плацебо окажется нужным. Безусловно, применение плацебо больным, жизнь или здоровье которых при отсутствии терапии находятся в опасности, совершенно недопустимо. В то же время в тех случаях, где вообще показана психотерапия, например у невротиков, плацебо не только не принесет ущерба больному, но и может сыграть положительную роль в его лечении. Часто плацебо можно давать больному в период клинического обследования, иногда это бывает весьма желательным, так как отсутствие терапии в это время часто вызывает тревогу и недовольство со стороны больного.

Не вызывает сомнения, что при заболеваниях, поддающихся психотерапии, где можно ожидать реакцию на плацебо, получение достоверных данных об эффективности исследуемых психотропных средств требует применения плацебо в качестве контроля. Также необходимым является применение плацебо при испытании психотропных средств на здоровых добровольцах. Так, при испытании тофранила на здоровых добровольцах мы в одном случае получили выраженную эйфорию, которая, по литературным данным, не свойственна тофранилу. Однако в контрольной группе испытуемых, получавших плацебо, также была отмечена эйфория. Следовательно, необычное для тофранила действие может быть объяснено как плацебо-эффект. Возникает сомнение в целесообразности применения плацебо у психически больных, так как известно, что в подавляющем большинстве они плохо реагируют на психотерапию. Но надо учесть, что даже среди больных шизофренией, особенно в начале процесса и в ремиссии, а также в легких случаях эндогенной депрессии, встречаются лица, у которых психотерапевтическое воздействие (и плацебо) может вызвать временное, но достаточно выраженное улучшение, которое будет приписано фармакологическим свойствам лекарства. И, пожалуй, самое главное, применение плацебо в сочетании со слепой техникой (двойной или множественной) позволяет уменьшить предвзятость и субъективность в оценках лечащего врача.

Слепая техника. Отношение врача к проводимым исследованиям оказывает большое влияние на конечные результаты и оценку лекарства. Это хорошо иллюстрируют данные, проводимые Фельдманом [17]: в первые годы после своего появления в психиатрической клинике хлорпромазин (аминазин) испытывался в одной из больниц при лечении 321 больного. К его испытанию были привлечены 37 врачей больницы. Конечная оценка складывалась из наблюдений врача-психиатра, персонала, смежных специалистов, данных психологического исследования и сообщений родных больного. В процессе исследования выяснилось, что по отношению к проводимой терапии участвующие в работе врачи разделились на три группы: энтузиастов; выжидательно настроенных и тех, кто в основном отрицал значение лекарственной терапии психозов и относился к ней негативно. Из 44 больных, лечившихся у врачей-энтузиастов, у 34 (77%) состояние улучшилось, причем 12 из них выписались домой. В то же время у врачей третьей группы из 30 больных только у троих (10%) наступило улучшение и только двое выписались. При предварительном обследовании считалось, что прогноз в отношении больных этой группы даже несколько лучше, чем у первой. Хотя, к сожалению, автор не приводит клинической характеристики больных, все же эти данные ясно свидетельствуют о том, что отношение врачей к исследованию при окончательной оценке результатов должно учиты-

ваться наряду с другими факторами. Отношение исследователя, очевидно, может двояким образом сказываться на результатах лечения: с одной стороны, отношение врача к тому или иному виду терапии улавливается больным, и уверенность и энтузиазм врача придают ему веру в выздоровление, в силу лекарства. Интересный случай, приводимый Вольфом [44], по-видимому, подтверждает это: больной длительно страдал бронхиальной астмой, причем последние 17 лет приступы удушья наступали ежедневно и не купировались полностью адреналином. Больной безрезультатно принимал различные новые антиастматические средства, пока одно из них не оказалось способным снять приступ удушья. Для контроля от фирмы, выпускающей препарат, было получено плацебо. Выяснилось, что в тех случаях, когда врач заменял лекарство на плацебо, причем больной, конечно, не подозревал этого, приступы возобновлялись, а при повторной замене плацебо лекарством — исчезали. Эти данные как будто бы свидетельствовали об эффективности нового средства, однако, когда был прислан «ключ», оказалось, что лекарство и плацебо были умышленно переименованы местами, т. е. в тех случаях, когда врач думал, что он дает больному лекарство, было плацебо, и наоборот. Таким образом, приступы снимались не лекарством, а плацебо. Автор объясняет это тем, что в данном случае основным целебным фактором оказалась вера в лекарство и энтузиазм, которые врач невольно передавал больному, когда, как он думал, больной получал «новый высокоэффективный препарат». Давая же настоящее лекарство, врач, думая, что он имеет дело с плацебо, не мог скрыть от больного своего отношения к лечению как к бесперспективному.

С другой стороны, предвзятое отношение к определенному виду терапии подсознательно оказывает влияние на оценку врачом результатов лечения. Если врач является энтузиастом какого-либо вида лечения, то его внимание будет невольно концентрироваться на малейших сдвигах в положительную сторону. Недаром говорят, что в руках автора любое средство всегда помогает. На общую оценку состояния больного предвзятость врача больше влияет, чем при конкретной оценке отдельных симптомов. В этом смысле поучительным является эксперимент, проведенный Лоренджером и другими [34] в одной из крупных психиатрических больниц США. В больницу были присланы два «новых высокоэффективных» психотропных средства — «транквилизатор» и «энергизатор», являющиеся в действительности плацебо и не содержащие ничего, кроме лактозы. Две группы соответствующих больных по 30 человек каждая были отобраны для лечения новыми средствами. Кроме того, каждая из них имела парную контрольную группу. Оценка результатов «лечения» проводилась на основании отчетов врачей, медсестер и самих больных (таблица).

Оценка эффективности лечения (в %) разными наблюдателями

Степень улучшения	Отчеты					
	плацебо- «транквилизатор»			плацебо- «энергизатор»		
	больных	сестер	врачей	больных	сестер	врачей
Значительно помогло	6,7	Нет	Нет	10	Нет	Нет
Умеренно помогло	26,7	10	10	16,7	10,0	16,7
Слабо помогло	20	70	46,7	26,7	66,7	40
Сомнительное улучшение, не помогло, хуже	46,6	20	43,3	46,6	23,3	43,3

Из вышеприведенной таблицы видно, что, несмотря на то, что больные получали только плацебо, врачами и сестрами отмечены незначительные степени улучшения более чем в 50% наблюдений. Однако, когда оценка тех же больных производилась по специальной шкале, где учитывались отдельно 9 поведенческих симптомов теми же сестрами, оказалось, что достоверной разницы между результатами в «лечебной» (т. е. получавшей плацебо-энергизатор) и контрольной группах не было, а в группе больных, получавших плацебо-транквилизатор, отмечено незначительное улучшение по сравнению с контролем. Таким образом, улучшения, обнаруженные врачами и сестрами в группе больных, получавших плацебо-энергизатор, были целиком обусловлены их переоценкой состояния больных.

Все приведенные выше примеры свидетельствуют о важности применения при оценке новых лекарственных средств так называемой «слепой техники», «двойной», когда ни врач, ни больной не знают, где лекарство, а где плацебо, или «множественной», когда «слепыми» являются врачи, больные и сестры, причем лучше всего, когда они вообще не подозревают о применении плацебо, о котором знают лишь «бригадир» исследовательской группы, сам не принимающий участия в оценке результатов терапии, и главный врач больницы. Тот или иной препарат или плацебо назначаются «бригадиром» наугад больным в отобранной для лечения однородной группе. Расшифровка производится лишь после окончания испытания.

Глик и Марголис [21] провели анализ 34 работ по применению хлорпромазина у хронически больных шизофренией. Оказалось, что в тех исследованиях, где «слепота» была односторонней, т. е. только больной не знал, что он получает, оценка общих результатов терапии была выше, чем там, где применялась двойная слепая техника. Однако эти данные не могут считаться полностью достоверными, так как некоторые условия (длительность испытания) не были уравнены во всех случаях.

Двойная слепая техника является обязательным условием достоверного исследования новых психотропных средств и может применяться как в сочетании с плацебо, так и без него при сравнительном испытании нескольких лекарственных средств. Учитывая ряд затруднений, связанных с применением плацебо, Ласанья [32] предложил в некоторых случаях использовать для сравнения не плацебо, а какой-либо хорошо изученный лекарственный препарат, сходный по действиям с исследуемым, эффективность которого служила бы эталоном.

Однако ни плацебо, ни двойная слепая техника не являются гарантией достоверности исследования, если имеются погрешности в других звеньях испытательной работы [36].

Планирование испытания антидепрессантов. По мере накопления новых сведений о природе психических заболеваний, их терапии и свойствах психотропных веществ постоянно происходит исправление неточностей и ошибок, допускаемых в планировании и проведении клинических испытаний психотропных лекарств. Эти ошибки в основном имеют место в подборе больных и установлении критериев, по которым определяются результаты терапии.

Общеизвестно, что при прочих равных условиях достоверность результатов исследования повышается при увеличении числа наблюдений. В связи с этим понятно стремление провести клиническое испытание новых лекарств на возможно большем числе больных, причем их терапевтическая эффективность обычно оценивается по проценту выздоровлений и улучшений. Однако так же хорошо известно, что достоверность

результатов зависит и от степени однородности исследуемого материала. Таким образом, достаточно достоверные данные о сравнительной терапевтической эффективности лекарств можно получить лишь в том случае, если заболевания у включенных в испытание пациентов обладают приблизительно одинаковой способностью реагировать на терапию, одинаковой «курабельностью».

В настоящее время имеется большое количество данных о том, что эффективность терапии депрессий зависит от ряда факторов. Так, Т. Я. Хвиливицкий [5, 6, 7] указывает на то, что «терапевтическая чувствительность» депрессии зависит от структуры целостного синдрома и изменяется при атипичных формах. Значение констелляции депрессивных симптомов при выборе терапии подчеркивает Фрайхэн [18]. Ряд авторов отмечает, что тофранилом лучше лечатся депрессии с классическим меланхолическим синдромом, в то время как ингибиторы моноаминоксидазы относительно эффективнее при депрессиях с вялым течением, явлениями астении, навязчивостями [8, 39, 41]. Так же различно относятся к терапии депрессивные состояния в рамках различных нозологических единиц. И, наконец, большинство исследователей отмечают, что более тяжелые депрессии хуже или совсем не реагируют на терапию антидепрессантами [13, 24, 30 и др.].

Несмотря на это, в большинстве случаев критерием для включения больного в сравнительное испытание антидепрессантов служит просто сам факт наличия у него депрессивной симптоматики. Таким образом, в исследование включаются больные с разной глубиной депрессии, разными синдромами и диагнозами и, следовательно, с разной «терапевтической чувствительностью». Но при разнородной терапевтической чувствительности леченых депрессий процент выздоровлений и улучшений еще не говорит об эффективности антидепрессанта, поскольку он в значительной степени зависит от подбора больных.

Здесь можно провести аналогию с оценкой силы шахматиста: никому не придет в голову судить о ней по количеству выигранных им партий, пока не будет известно, с шахматистами какой квалификации он играл, так как одна партия, выигранная у мастера, говорит о большем, чем десяток партий, выигранных у начинающего.

Неоднородность экспериментального материала приводит к тому, что фактически обрабатываются и сравниваются данные, полученные не в одной большой гомогенной группе, а в нескольких незначительных подгруппах, различно реагирующих на терапию. Вследствие этого резко снижается достоверность получаемых результатов, что и находит свое отражение в их взаимной противоречивости.

К сожалению, работ с детальной дифференцировкой больных, как, например, в исследованиях Делея и Деникера [13], встречается очень мало.

Имеется другой способ сравнения различных антидепрессантов, заключающийся в том, что больным через определенные интервалы и в определенной последовательности дают сравниваемые лекарства. Например, Дауст и другие [14] на 24 больных с длительно текущей депрессией испытывали тофранил, ипрониазид, амфетамин и плацебо. Больные были разбиты на группы по четыре человека и в разной последовательности получали исследуемые лекарства. При отсутствии эффекта антидепрессанты через определенный интервал времени заменялись на следующие.

Считается, что если часть больных, не давших улучшения на лекарстве А, поправится при его замене на лекарство Б, в то время как в другой группе больных замена Б на А не приведет к большому увеличению

числа поправившихся, то можно считать, что лекарство *Б* эффективнее, чем *А*. Однако при этом надо учесть две возможности, могущие изменить результаты исследования: во-первых, динамика заболевания во времени, поскольку в отношении эндогенной депрессии известно, что во второй половине фазы она значительно лучше поддается терапии, а на ранних стадиях результаты лечения обычно бывают хуже [29, 3]. Возможность изменения терапевтической чувствительности депрессий у части больных за время проведения эксперимента существенно влияет на достоверность окончательных данных; во-вторых, вполне вероятно, что предшествующее лекарство может как-то изменить тот фон, на котором будет применяться последующее, существенно не изменяя психопатологические проявления депрессии. Так, у нас создалось впечатление, что назначение тофранила после безрезультатного применения хлорацизина чаще сопровождается переходом депрессии в гипоманиакальное или даже маниакальное состояние, чем при первичном лечении тофранилом [4].

Возможен и третий вариант определения относительной эффективности антидепрессантов, основанный на оценке максимальной тяжести депрессии, купируемой испытываемым лекарством. Для такого исследования должны подбираться больные, схожие по диагнозу и синдрому и отличающиеся лишь по тяжести депрессии. Подробнее об этом сообщается в нашей, совместно с И. Н. Михаленко, работе в настоящем сборнике.

Большое влияние на окончательные результаты испытания могут оказать нечеткие критерии для оценки результатов терапии, так как, особенно в случаях эндогенной депрессии, возможны спонтанные улучшения и интермиссии. Для отграничения естественного конца фазы от действия антидепрессантов мы всегда учитываем время наступления первых положительных сдвигов от начала терапии. Так, при коротких фазах, менее 3 месяцев, ее купирование приписывалось лекарству только в том случае, если начальные улучшения в состоянии больного наступали в первые 14 дней от начала терапии; при фазах продолжительностью от 3 до 6 месяцев этот срок составлял 3 недели, при фазах от 6 до 12 месяцев — до 4 недель и, наконец, при длительных фазах продолжительностью более года «контрольный» период достигал 6 недель. Разумеется, эти критерии имели смысл только в том случае, если терапия была начата в первую половину фазы. Длительность фазы определялась ретроспективно, а при повторных приступах принималась во внимание продолжительность предыдущих. При оценке результатов приходится учитывать, что антидепрессанты не обрывают фазу, а лишь снимают на время терапии депрессивную симптоматику [1, 2, 9, 31, 38 и др.]. С этой точки зрения нам кажутся неправильными критерии, используемые в работе Александера и Бэркли [8], которые оценивали эффективность терапии по количеству выздоровевших и улучшений, причем критерием полного выздоровления считалось отсутствие повторных фаз в течение 6 месяцев после окончания терапии, так как такая длительность «светлого промежутка» скорее свидетельствует о естественном окончании фазы. Очевидно, не следует учитывать как улучшение кратковременные и нерезкие изменения состояния, поскольку они могут быть обусловлены плацебо-эффектом.

В настоящей статье мы не останавливаемся на некоторых методах накопления информации и подбора доз лекарства, поскольку эти вопросы затрагиваются в других статьях сборника.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что только комплексное использование контрольных методов в сочетании с правильным планированием исследования может обеспечить достоверность

полученных результатов. К сожалению, за последние годы за рубежом значительное увеличение числа публикаций, посвященных терапии психозов и оценке психотропных средств, сопровождалось в целом снижением качественного уровня работ. Данам и Хауард [15] объясняют это тем, что увеличение количества публикаций происходит в основном за счет работ практических врачей, которые часто игнорируют экспериментальные методы и приемы, обеспечивающие необходимый уровень достоверности исследования. Применение плацебо и слепой техники не является данью моде. Эти методы возникли из потребностей психофармакологической практики и предназначены для устранения ряда возможных ошибок. Целесообразность их применения должна быть тщательно взвешена в каждом конкретном случае с учетом выраженности плацебо-эффекта при тех состояниях, которые являются объектом терапии. В частности, как показывают многочисленные наблюдения, проведенные в разных странах, при испытании новых психотропных средств на здоровых добровольцах применение плацебо является обязательным. Также необходимо применение плацебо при исследовании различных психотропных лекарств у больных с пограничными состояниями, при купировании болей, лечении бессонницы и т. д.

В каждом случае клинического испытания нового лекарства задачи исследователя отличаются от обычных целей врача: для врача главным является излечение больного, поэтому каждый врач при необходимости применяет комбинацию различных методов терапии, стремится полностью использовать психотерапевтическое воздействие, т. е. добиться максимального плацебо-эффекта. Целью клинического фармаколога является оценка терапевтической активности препарата, его чистого эффекта. Поэтому он стремится свести к минимуму все остальные факторы, сказывающиеся на результатах терапии, в частности плацебо-эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербух Е. С. Депрессивные состояния. Л., 1962.
2. Авруцкий Г. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 197—201.
3. Авруцкий Г. Я. В сб.: Современные методы лечения психических заболеваний. Под ред. Л. Л. Рохлина и Г. К. Тарасова. М., 1961, 29—49.
4. Бажин А. А., Нуллер Ю. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 10, 1546—1548.
5. Хвиливицкий Т. Я. Вопросы психиатрии и невропатологии, 5. Л., 1959, 214—232.
6. Хвиливицкий Т. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 5, 725—731.
7. Хвиливицкий Т. Я. Тр. Ленингр. научн.-исслед. психоневролог. ин-та им. В. М. Бехтерева, XXIV. 1961, 113—125.
8. Alexander L., Berkeley A. W. Ann. New York Acad. Sci., 1959, 80, 3, 669—677.
9. Ayd F. Recognizing the depressed patient. N. Y. — Lond., 1961.
10. Beecher H. K. JAMA, 1955, 159, 17, 1602—1606.
11. Daneman E. Dis. nerv. syst., 1961, 22, 4, 213—217.
12. Degwitz R. Med. exp., 1961, 5, 3, 233—238.
13. Deley J., Deniker P., Lemperiere T. Presse méd., 1959, 67, 23, 923—926.
14. Doust J. W., Lewis D. J., Miller A., Sprout D., Wright R. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, Suppl., 190—194.
15. Dunham R. M., Howard K. Am. J. Psychiat., 1963, 119, 8, 748—753.
16. English D. C. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 10, 865—872.
17. Feldman P. E. Am. J. Psychiat., 1956, 113, 1, 52—54.
18. Freyhan F. A. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, Suppl., 86—96.
19. Freyhan F. A. Neuro-psychopharmacology, 1961, 2, 189—203.
20. Gartner M. A. J. Am. Osteopath. Ass., 1961, 60, 377—378.
21. Glick B. S., Margolis R. Am. J. Psychiat., 1962, 118, 12, 1087—1094.
22. Grünthal E. Psychiat. Neurol., 1958, 136, 402—408.
23. Hankoff L. D., Freedman N., Engelhart D. M. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 6, 540—550.
24. Hoff H. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, 55—64.

25. Höhn R., Gross G. M., Gross M., Lasagna L. J. *Psychiat. research.*, 1961, 1, 76—91.
26. Holt J. P., Wright E. R., Hecker A. O. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 117, 6, 533—538.
27. Joyce C. R. B. *Ann. rheumat. Dis.*, 1961, 20, 1, 78—82.
28. Kalinowsky L. B., Hoch P. H. *Somatic treatment in psychiatry*. N. Y.—London, 1961.
29. Keith M. *Am. J. Psychiat.*, 1960, 117, 6, 550—555.
30. Kiloh L. G., Ball J. R. B., Garside R. F. *Brit. med. J.*, 1962, 1, 1225—1227.
31. Kuhn R. *Am. J. Psychiat.*, 1958, 115, 5, 459—464.
32. Lasagna L. J. *chron. Dis.*, 1955, 1, 353—367.
33. Lasagna L., Mosteller F., Felsing J. M., von Beecher H. *Am. J. Med.*, 1954, 16, 770—779.
34. Loranger A. W., Prout C. T., White M. A. *JAMA*, 1961, 176, 11, 920—925.
35. Mead L. C. J. *gen. Psychol.*, 1959, 21, 3—23.
36. Modell W., Houde R. W. *JAMA*, 1958, 167, 18, 2190—2199.
37. Nash H. J. *Nerv. Ment. Dis.*, 1961, 134, 1, 34—47.
38. Pletscher A. *Dtsch. med. Wschr.*, 1961, 86, 14, 647—654.
39. Polonio P. *Dis. nerv. Syst.*, 1961, 22, 8, 449—451.
40. Roulet N., Alvarez R. R., Duffy J. P., Lenkosky L. D., Bidder T. G. *Am. J. Psychiat.*, 1962, 119, 5, 427—431.
41. Sergeant W. *Brit. med. J.*, 1963, 5327, 401—407.
42. Shapiro A. K. *Am. J. Psychiat.*, 1959, 116, 40, 298—304.
43. Tuteur W. *Am. J. Psychiat.*, 1958, 114, 10, 921—922.
44. Wolf S. In: *The effect of pharmacologic agents, on the nervous system*. Baltimore, 1959, 147—161.
45. Wolf S., Pinsky R. H. *JAMA*, 1954, 155, 339—341.

CONTROL METHODS IN CLINICAL EVALUATION OF NEW ANTIDEPRESSANTS

Yu. L. Nuller

In this article the author cites the data from the literature confirming the importance of placebo and double-blind techniques in the clinical evaluation of psychotropic drugs. On the basis of his own observations on the placebo effect in depressive patients and in patients with schizophrenia with apatho-abulic syndrome, the author suggests that the placebo-„antidepressant“ effect includes two factors: (a) the activation of the patient by increased attention, more frequent interviews and observations etc.; and (b) the hope of relief which is connected with the taking of a „new drug“ and which may appear in patients with relatively intact personality and awareness of their illness. The relationship of these two factors differs in different patients who show the positive placebo effect.

The author presents the contradictory data obtained in the comparative evaluation of various antidepressants and of antidepressants plus placebo. The author emphasized that these contradictions are due to erroneous procedural approaches, since nonhomogenous groups of patients are compared. Each group consists of patients differing in their capacity to respond to therapy. As a result there is a violation of one of the fundamental rules of statistics, which requires that the material worked on should be homogeneous.

A second cause of the contradictoriness of the published data on the effectiveness of antidepressants is the unclarity and diversity of the criteria employed in the evaluation of the results of therapy. One of the important criteria, which help to differentiate spontaneous remissions from improvement due to treatment, is the time of appearance of the first improvement in relation to the duration of the depressive phase in the given patient.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОЙ ОЦЕНОЧНОЙ ГРАДУИРОВАННОЙ ШКАЛЫ В КЛИНИЧЕСКОМ ИСПЫТАНИИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

И. Н. Михаленко и Ю. Л. Нуллер

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф *Т. Я. Хвиливицкий*)
и лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. *И. П. Лапин*)

Накопление количественных данных, характеризующих эффективность психотропных лекарственных средств, является важным условием успешного развития психофармакологии. Однако при современном уровне знаний выполнение этой задачи встречает ряд препятствий. Так, мы не имеем возможности судить о силе терапевтического действия психотропных лекарств, регистрируя величину определенных физиологических и биохимических сдвигов, возникающих в результате лечения, поскольку мы не располагаем достоверными сведениями о том, какие из этих процессов лежат в основе психических нарушений. По этой же причине часто бывает трудно установить прямую связь между данными, получаемыми в экспериментах на животных, и лечебным эффектом испытываемых препаратов.

Поэтому в настоящее время единственным прямым показателем терапевтической активности психотропного лекарства являются вызываемые им изменения в психопатологической картине заболевания. Однако попытки измерить их также встречают большие трудности. Эти трудности обусловлены тем, что для получения количественных данных о выраженности отдельных психопатологических проявлений мы должны предварительно разбить их на равномерные градации, определение которых основано на субъективной оценке и является весьма неточным. Далее, мы не знаем относительной значимости отдельных симптомов, т. е. какие из них наиболее точно отражают тяжесть процессов, лежащих в основе психических нарушений. Очень близко к этому вопросу стоит другой: в какой степени выраженность отдельных симптомов обусловлена непосредственным влиянием патологического процесса, а в какой — преморбидными чертами личности больного. Тем не менее, в последнее время делаются попытки объективизировать и сделать более точной регистрацию психопатологических проявлений, а также вы-

разить их количественно. С этой целью стали широко применяться оценочные шкалы. Разумеется, шкалу легче создать для заболеваний с относительно более простой психопатологической структурой. Очевидно, поэтому особенно часто шкалы используются в работах, посвященных терапии депрессивных состояний.

Одной из первых была создана простая и удобная шкала Леманна [6], предназначенная для оценки состояния депрессивных больных в процессе антидепрессивной терапии. Шкала включает 7 признаков (настроение, мимика, заторможенность, ажитация, бредовые идеи, сон, потеря веса), разбитых на 4 градации, — 3 из них соответствуют различным степеням перечисленных симптомов (тяжелый, умеренный, слабый), а одна — норме.

Некоторые из имеющихся шкал весьма просты и включают лишь несколько главных, с точки зрения авторов, симптомов заболевания. Так, например, в работе Пэйр и Сэндлера [10] используется шкала, регистрирующая лишь 3 признака: депрессивное настроение, заторможенность и интерес к общению и деятельности. Другие же оценочные шкалы включают до 30 пунктов [11]. Имеются оценочные шкалы специально для палатного персонала, другие заполняются врачами.

Более высокую объективность наблюдений, осуществляемых с применением оценочной шкалы, хорошо иллюстрируют данные, приводимые в работе Лоренджера и других [9]. В условиях «слепой техники» врачами и сестрами оценивалась терапевтическая эффективность плацебо, которое они считали новым антидепрессантом, при лечении группы депрессивных больных. В том случае, когда оценка производилась на основании общего впечатления наблюдателей о состоянии больного в целом, ими было отмечено значительное количество улучшений среди лечившихся. Если же при оценке использовалась шкала, по которой учитывалась выраженность отдельных симптомов и лишь после их суммирования делался вывод о состоянии больного, положительных сдвигов обнаружено не было. Учитывая низкую «плацебо-реактивность» депрессивных больных [3], можно полагать, что результаты оценки по шкале привели к правильному заключению, а «общее впечатление» врача, которое многими рассматривается как самый тонкий и точный инструмент при оценке состояния психически больного, оказалось ошибочным, так как на нем сказалось предвзятое отношение наблюдателей к проводимой терапии «новым сильным антидепрессантом».

Другим преимуществом оценочной шкалы является возможность применять математические методы при анализе структуры душевного заболевания. Так, Гамильтон [4] попытался установить наиболее характерные констелляции депрессивных симптомов, определяя вероятность корреляции отдельных признаков. Применение оценочной шкалы позволяет также использовать количественные данные при оценке относительной эффективности психотропных лекарственных средств. Последнее обстоятельство привело нас к попытке использовать оценочную шкалу при исследовании терапевтической активности новых антидепрессантов.

Структура оценочной шкалы в известной мере предопределяет направление исследования и является отражением определенных клинических воззрений. Поэтому мы сочли более целесообразным не пользоваться одной из применяемых за рубежом шкал, а составить собственную оценочную шкалу, соответствующую целям проводимой работы.

При составлении шкалы, предназначенной в основном для оценки состояния больных эндогенной депрессией, мы исходили из классиче-

ских представлений о клинике депрессии, сформулированных Крепелином [5]. Поэтому в основу шкалы были положены проявления депрессии, отражающие триаду: 1) настроение, 2) интересы и общительность, указывающие в основном на степень психической заторможенности, и 3) подвижность, т. е. степень моторной заторможенности. Кроме того, учитывались характерные депрессивные бредовые идеи, а также фиксировалась и оценивалась интенсивность тревоги. наличие и степень которой существенно влияют на результаты медикаментозной терапии депрессии (см. карту).

КАРТА ДЕПРЕССИВНОГО БОЛЬНОГО

Доза лекарства, способ его введения

Оценка в баллах

I. Настроение

- А. Склонность к взрывам тоски 5
- Б. Тяжелая тоска, тоска с телесной окраской 4
(чувство душевной боли)
- В. Тоскливое настроение 3
- Г. Слегка пониженное настроение 2
- Д. Ощущение повышенной усталости и утомляемости 1
- Е. Ровное настроение 0
- Ж. Повышенное настроение —1

II. Общительность

- А. На вопросы не отвечает 3
- Б. Первым в контакт не вступает; неохотно, односложно отвечает на вопросы 2
- В. Избирательно общителен с немногими лицами, малоразговорчив 1
- Г. Ведет себя адекватно ситуации 0
- Д. Повышенное стремление к общению, во все вмешивается, назойлив —1

III. Интересы

- А. Внешне совершенно безразличен к окружающей ситуации 3
- Б. Интересы ограничены болезнью, лечением 2
- В. Больной без интереса эпизодически занимается обычными делами: читает, смотрит телевизор, участвует в трудотерапии и т. п. 1
- Г. В меру интересуется окружающим, домашними делами, сроками выписки. Охотно работает на трудотерапии, читает, играет в настольные игры и т. д. 0
- Д. Интересы недифференцированно повышены, поверхностны —1

IV. Подвижность

- А. Все время лежит в постели, мимика застывшая, скорбная 3
- Б. Малоподвижен, мимика бедная, голос глухой, плохо модулированный 2
- В. Несколько медлителен, слегка заторможен 1
- Г. Нормальная подвижность 0
- Д. Повышенное стремление к деятельности —1

V. Депрессивные бредовые идеи

- А. Бредовые идеи самоуничтожения и виновности чрезвычайно утрированного характера 3
- Б. Бредовые идеи виновности, самоуничтожения 2
- В. Чувство вины без конкретного содержания, идеи малоценности, поддающиеся хотя бы частичному разубеждению 1
- Г. Отсутствие бредовых идей 0
- Д. Повышенная самооценка —1

VI. Проявления тревоги, страха

А. Выраженный страх	4
Б. Резкая тревога с двигательным беспокойством	3
В. Постоянная тревога, заметно не отражающаяся на поведении больного	2
Г. Легкая внутренняя тревога временами	1
Д. Полное отсутствие тревоги	0

Деперсонализационные явления

1. Ауто-
2. Сомато-
3. Алло-
4. Переживание времени (нормальное, замедленное, ускоренное)

Гетерогенный бред и другие нарушения мышления

1. Ипохондрический бред
2. Идеи отношения
3. Бред преследования
4. Нигилистический бред
5. Навязчивые мысли
6. Суицидные мысли

Заторможенность мышления (речи)

Суточные колебания настроения

Соматические показатели

1. Вес
2. Артериальное давление
3. Пульс
4. Стул (понос, запор, метеоризм)
5. Мочеиспускание (учащенное, задержка)
6. Аппетит: объективно
субъективно
7. Сон: длительность в часах — ночью
днем

Побочные эффекты терапии

Данные лабораторных исследований:

Примечание. Регистрировать состояние больного на день заполнения карты.

Как показано в карте, эти главные симптомы (интересы, общительность, подвижность, тревога и бред) имеют по 5 градаций, из которых 3 отражают нарастание тяжести депрессивной симптоматики, одна соответствует норме и одна — гипоманиакальному состоянию. Настроение как ведущий симптом депрессии было разбито на 7 градаций, 5 из которых отражают уровень глубины депрессии, а два — норму и гипоманиакальное состояние. Как видно из карты, каждая градация соответственно нарастанию интенсивности депрессивной симптоматики оценивалась определенным баллом — от 1 (гипоманиакальная) до 3 (наиболее тяжелая депрессивная), а в случае настроения — до 5, что повышало удельный вес ведущего симптома при общем пересчете. В графе «тревога» резкие проявления страха оценивались как 4. Такая грубость, т. е. большой шаг градаций, уменьшает вероятность субъективных ошибок, неизбежных при составлении шкалы и при ее заполнении.

Помимо этих основных симптомов, в шкалу были включены и другие психопатологические проявления, которые оценивались в альтернативной форме («есть» — «нет»), а также соматические симптомы и показатели. Подобная структура шкалы позволяет, как нам кажется, уменьшить отмеченные Леманном [8] недостатки, свойственные кратким шкалам (возможность пропустить существенный симптом) и исчерпы-

вающим шкалам (сложность и длительность заполнения). Действительно, градуированные симптомы в достаточной степени точно отражают глубину депрессии, как это будет показано ниже, а альтернативные ответы на остальные пункты шкалы, не занимая много времени, позволяют учесть почти все депрессивные симптомы. Таким образом, при желании, используя шкалу, можно попытаться определить, какую роль при прочих равных условиях играет наличие того или иного симптома для прогноза результатов терапии. В то же время такая структура шкалы позволяет избежать нивелирования, когда ведущие и второстепенные симптомы оцениваются одинаково.

Шкала заполняется врачом до начала терапии, а затем через равные промежутки (обычно еженедельно), желательно в одно и то же время дня, путем подчеркивания графы, соответствующей состоянию больного в день осмотра. Заполненный бланк тут же изымается и не показывается наблюдателю до конца терапии, когда производится общая оценка результатов лечения, для того чтобы на оценку врачом состояния больного не влияли его же предшествующие наблюдения и представления о возможной динамике заболевания. Описательный характер и малое число, т. е. большой «шаг», градаций основных симптомов позволяет уменьшить вероятность субъективных ошибок и расхождений при заполнении шкалы разными врачами. Эта субъективность в оценке тяжести отдельных симптомов, обусловленная шкалой врача, его опытом, контингентом больных, с которыми ему приходилось иметь дело, и т. п., может, очевидно, резче проявляться при заполнении тех шкал, где выраженность симптома сразу оценивается количественно, например: «тяжелый», «умеренный», «легкий», или баллами (крестами) — «один», «два» и т. д. В начале работы со шкалой ее заполняли одновременно и независимо друг от друга два врача, однако хорошее совпадение результатов оценки сделало возможным ограничиться осмотром лишь одного врача. В том случае, если наблюдатель сомневается, какую из двух соседних граф он должен подчеркнуть, подчеркиваются обе, а при подсчете общей тяжести депрессии берется средний между ними балл.

При оценке общительности и интересов больного используются также наблюдения медперсонала. У больных с глубокой депрессией и выраженной психической заторможенностью наличие и степень бредовых переживаний иногда приходится определять с помощью амитал-кофеинового растормаживания.

Наибольшие трудности встречаются при оценке тревоги. С одной стороны, это обусловлено тем, что тревога и депрессивное настроение тесно спаяны между собой [5], и, как указывает Леманн [7]: «При нашем уровне знаний чрезвычайно трудно, а иногда невозможно провести различие между чистой депрессией и тревогой, и вообще сомнительно, может ли в действительности существовать депрессия без определенной степени тревоги». Зачастую сами больные не в состоянии определить свои переживания как тревогу или тоску и постоянно смешивают эти понятия. Так же часто трудно провести различие между переживаниями тревоги и страха, которые больные формулируют очень нечетко. Вместе с тем Т. Я. Хвиливицкий справедливо считает, что в интересах правильного выбора лечебных средств очень важно различать тоскливую тревогу как невыраженный страх или его результат (см. статью Т. Я. Хвиливицкого в настоящем сборнике). Учитывая это, мы выделили в карте специальную графу для регистрации такой тревоги.

Наконец, следует учитывать, что внешние проявления тревоги в значительной степени могут быть обусловлены преморбидными чер-

тами личности больного. Всем известно, что за внешним спокойствием, а иногда даже улыбкой депрессивного больного могут нередко скрываться тяжелые переживания тревоги и страха. Наоборот, встречаются больные, производящие впечатление крайне тревожных, ажитированных: они не дают прохода врачу, постоянно жалуются ему на свои

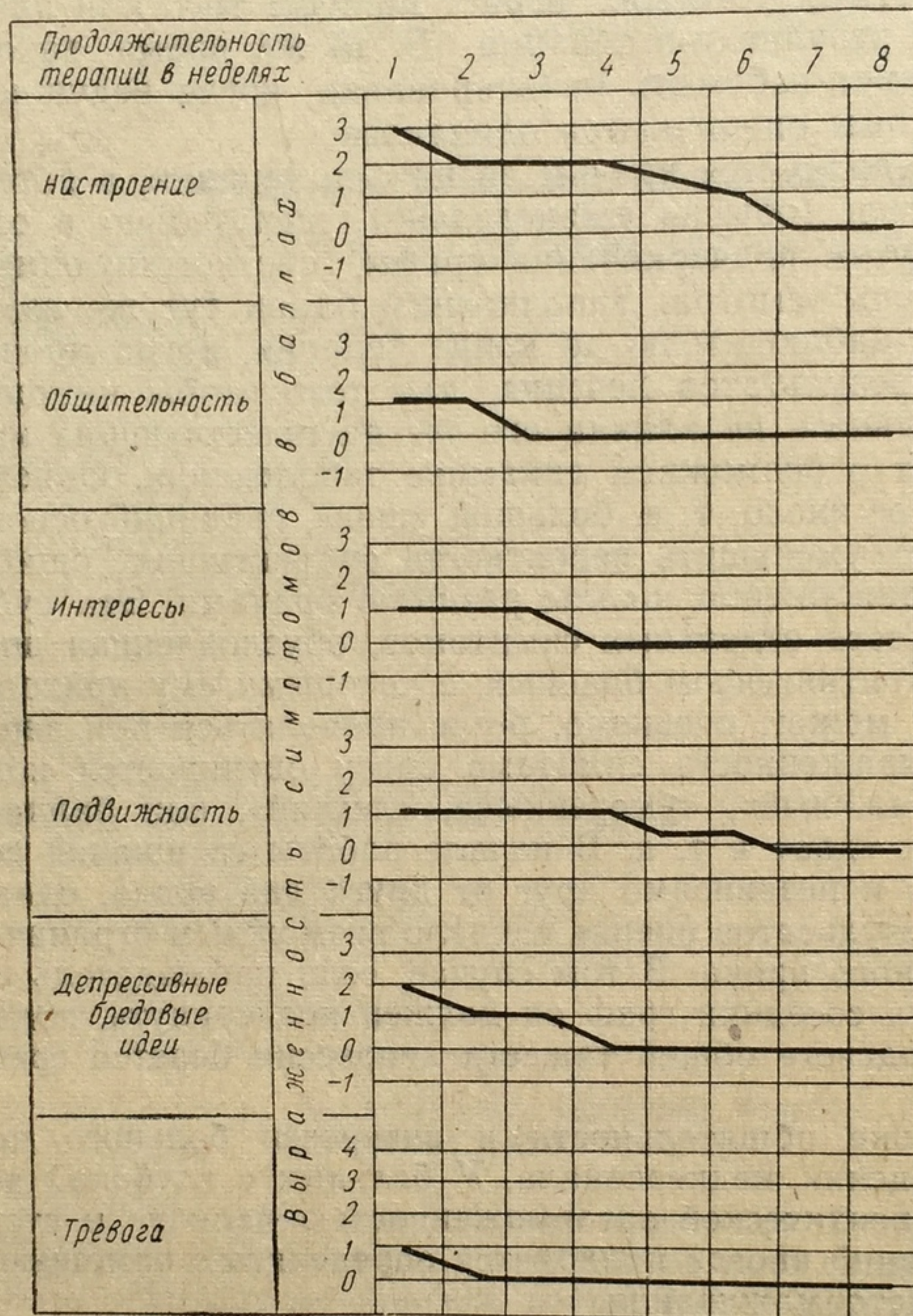


Рис. 1. Сводная карта динамики отдельных симптомов (больная Б.).

страхи, опасения, ждут разубеждения, не могут долго усидеть на одном месте и т. п. Однако они относительно хорошо поддаются лечению, почти никогда не совершают каких-либо необдуманных опасных действий, а по выходе из депрессивной фазы оказываются людьми с чертами тревожно-мнительного характера, суетливыми, робкими.

После окончания терапии еженедельные наблюдения над каждым больным переносились в виде графика на сводную карту, которая отражает, таким образом, динамику отдельных симптомов в процессе терапии (рис. 1).

Мы использовали данные, полученные при заполнении шкалы, для количественного определения общей тяжести депрессии. Тяжесть депрессии в момент осмотра выражалась условной величиной, получен-

ной путем деления суммы баллов, соответствующих подчеркнутым гра-
дациям основных симптомов, на количество симптомов.

Для большей наглядности вышеизложенного мы приводим опи-
сание динамики заболевания депрессивного больного и оценку его
состояния по шкале.

Больной Г., 59 лет. Поступил в Институт им. В. М. Бехтерева 4/IX 1963 г.
Диагноз: маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза.

Родная сестра больного страдает маниакально-депрессивным психозом. Сам боль-
ной многократно госпитализировался по поводу депрессивных состояний. Данная фаза
началась в середине августа 1963 г. После поступления в институт больному прово-
дилось лечение внутривенными вливаниями ниамида. В связи с отсутствием каких-
либо благоприятных изменений в состоянии больного ниамид был отменен, и после
двухнедельного перерыва было начато лечение мелипрамином.

Состояние больного 11/X (до начала терапии мелипрамином). Больной
хорошо ориентирован, правильно оценивает ситуацию, в поведении упорядочен, кон-
такту доступен, но с окружающими общается мало, много времени проводит лежа
в постели, изредка, по настоянию персонала, ненадолго выходит на трудотерапию,
иногда просматривает газету или журнал. Выражение лица грустное, голос тихий,
во время беседы, однако, несколько оживляется. Ходит медленно, опустив голову, си-
дит в согбенной позе. Настроение подавленное, особенно по утрам, когда испытывает
давящую на сердце тоску, «сердце шепит и ноет». Наряду с этим больной жалуется
на чувство тревоги, беспокойство за будущее. После длительных расспросов удается
выяснить, что больной опасается, не переведут ли его на беспокойное отделение, не бу-
дут ли делать ему электрошок, не уволят ли его за время болезни с работы и т. п.
Мысли постоянно заняты раздумьями о своей «неудавшейся жизни», болезни; других
интересов нет. Считает себя виновным в том, что «дошел до такого состояния, не про-
явил силы воли», он «не так уж тяжело болен, чтобы лежать в больнице, и он, оче-
видно, симулянт и должен за это поплатиться». Разубедить больного в этом не удает-
ся, в возможность выздоровления не верит, будущее представляется ему в самом
черном свете. Время тянется бесконечно медленно.

Соматическое состояние удовлетворительное, аппетит отсутствует, есть застав-
ляет себя с трудом. Запоры. Спит около 3 ч в сутки.

При оценке состояния больного по шкале были подчеркнуты сле-
дующие графы, которым соответствовали определенные баллы:

1. Настроение — «Тяжелая тоска с телесной окраской»
(4 балла).

2. Общительность — «Первым в контакт не вступает; неохотно,
односложно отвечает на вопросы» (2 балла).

3. Интересы — «Больной без глубокого интереса, эпизодически
занимается обычными делами: читает, смотрит телевизор, участвует
в трудотерапии и т. д.» (1 балл).

4. Подвижность — «Несколько медлителен, слегка заторможен»
(1 балл).

5. Тревога — «Постоянная тревога, заметно не отражающаяся на
поведении больного» — (2 балла).

6. Депрессивный бред — «Бредовые идеи виновности, мало-
ценности» (2 балла).

Средний балл, выражающий тяжесть депрессии, равнялся двум
условным единицам $\frac{4+2+1+1+2+2}{6} = 2$.

Разумеется, в отношении вышеизложенного может возникнуть сом-
нение в правомерности уравнивания при подсчете ряда показателей и
симптомов, поскольку, очевидно, значимость их для определения общей
тяжести депрессии разная. Учитывая это, мы, как было сказано выше,
включили в шкалу с целью количественной обработки только те пока-
затели, которые отражают симптомы депрессии, считающиеся на осно-
вании устоявшихся клинических воззрений ведущими в клинике этого
заболевания. Чтобы повысить удельный вес основного психопатологиче-

ского проявления депрессии — сниженного настроения, мы оценивали его по пятибалльной системе.

И, главное, шкала должна применяться для сравнительных исследований в однородных группах больных с одинаковыми диагнозами и синдромами. В этих условиях соотношение и значимость отдельных симптомов у каждого больного будут приблизительно одинаковыми, что делает правомочным использование метода.

Для того чтобы проверить адекватность предложенного нами метода количественного определения тяжести депрессивной симптоматики и его практическую пригодность, мы сделали попытку установить, существует ли корреляция между результатом терапии фенелзином и тяжестью депрессии, определяемой у лечившихся больных описанным выше способом. Разумеется, эта закономерность может быть выявлена только на однородной, хотя бы по диагнозу и синдрому, группе боль-

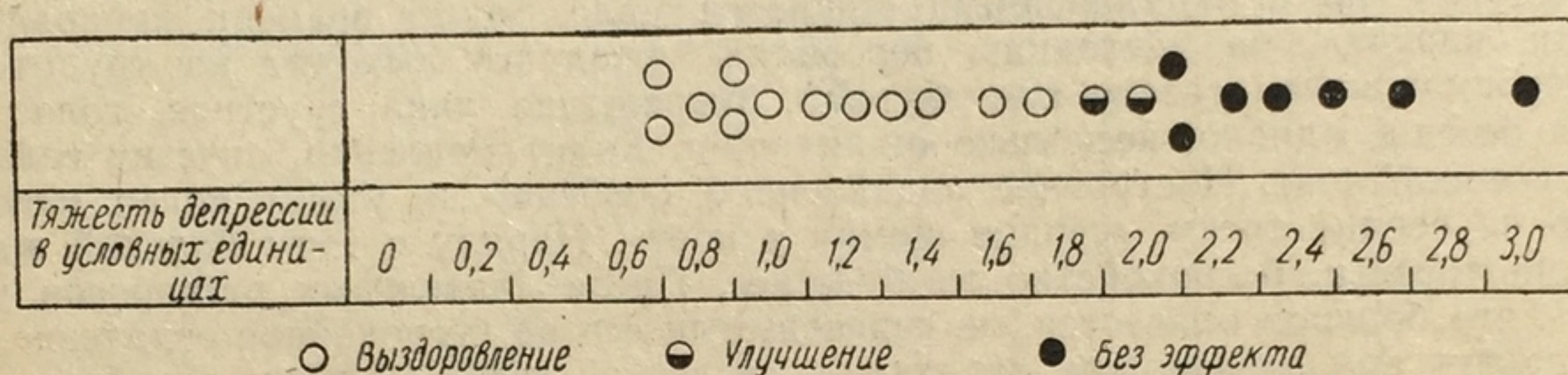


Рис. 2. Распределение результатов терапии фенэталзином (фенелзином) в зависимости от тяжести депрессивной симптоматики.

ных. С этой целью мы составили график, где место на шкале каждого кружка, соответствующего определенному больному, леченному фенелзином, определялось тяжестью его депрессивной симптоматики, выраженной в условных единицах (рис. 2). График показывает, что ни один больной, страдающий маниакально-депрессивным психозом и находящийся в его депрессивной фазе с классическим меланхолическим синдромом, не поправился при лечении фенелзином, если тяжесть его депрессивной симптоматики составляла более 2 условных единиц, и все больные с тяжестью депрессии менее 1,8 условной единицы полностью избавились от депрессивных проявлений.

Эти результаты хорошо согласуются с общепринятым представлением о том, что эффективность антидепрессивной терапии стоит в обратной зависимости от тяжести депрессии. Конечно, при дальнейшем накоплении материала могут появиться отдельные наблюдения, не укладывающиеся в схему. Однако сам факт корреляции является статистически высокодостоверным для всей группы больных в целом (вероятность составляет менее 0,001).

Тяжесть депрессии, как было указано выше, определялась до начала терапии. В том случае, если лечение начиналось в первые дни возникновения фазы и депрессивная симптоматика продолжала нарастать, для расчета использовались цифры, полученные в то время, когда она достигала максимальной тяжести. Следует также подчеркнуть, что при составлении рис. 2 использовались результаты, полученные с помощью шкалы, только у стационаризованных больных, так как оценка состояния одних и тех же больных до и после госпитализации несколько отличалась: до госпитализации общий балл часто был несколько ниже за счет таких показателей, как «общительность» и «интересы». Если аналогичным способом составить график, в котором сопоставляются результаты терапии с выраженностью отдельных симптомов, определенной по шкале в баллах (рис. 3), то видно, что хотя определенная кор-

реляция между этими двумя показателями и имеет место, однако четкая разграничительная линия между случаями успешного и безрезультативного лечения проведена быть не может в отличие от рис. 2. Эти данные подтверждают правильность положения, согласно ко-

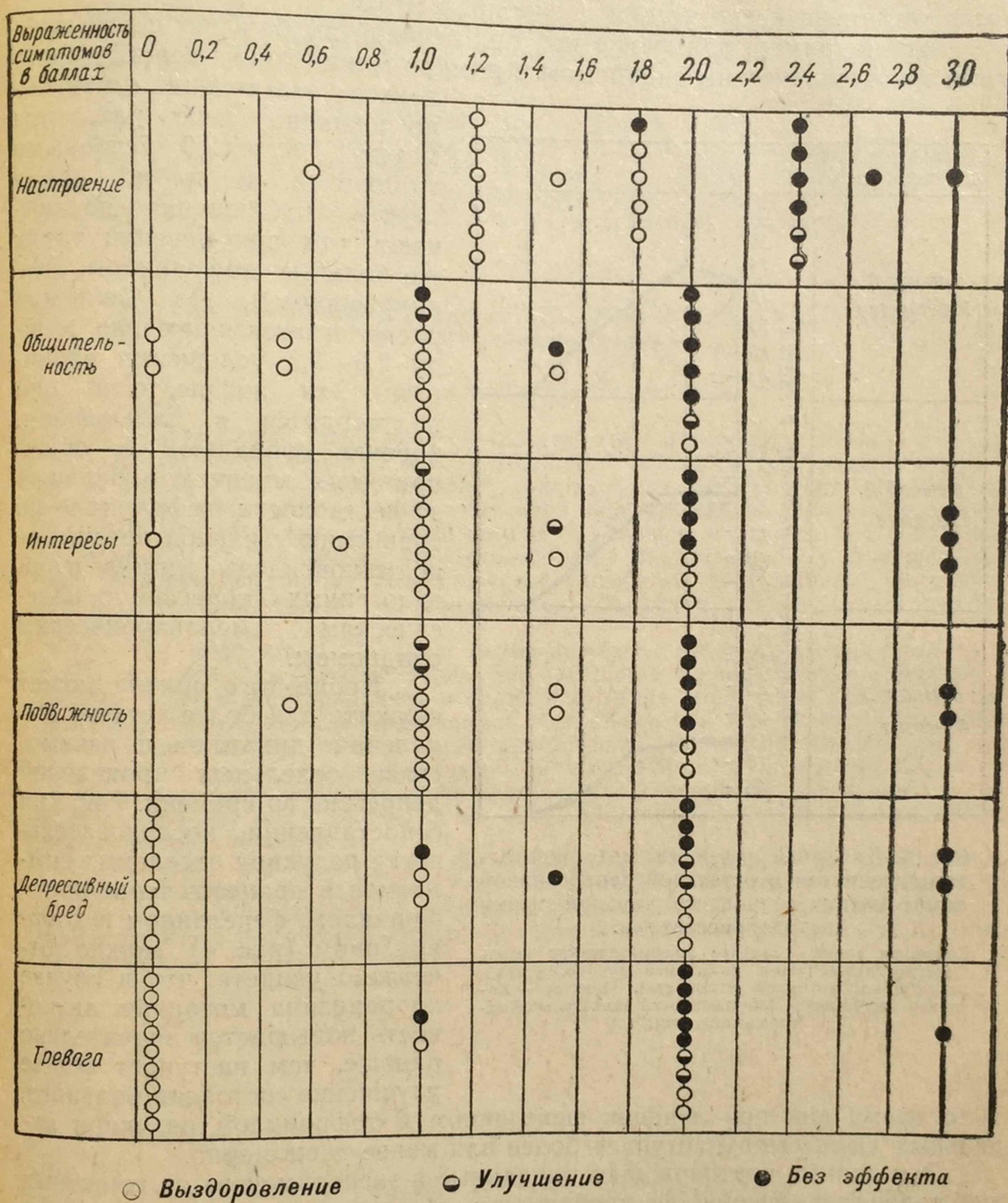


Рис. 3. Распределение результатов терапии фенэталзином (фенелзином) в зависимости от выраженности отдельных симптомов.

тому не отдельные симптомы, а целостный синдром с его ведущим компонентом определяет особенности и «терапевтическую чувствительность» депрессии [2].

Отчетливая зависимость между тяжестью депрессивной симптоматики и результатами терапии позволила нам попытаться применить

оценочную шкалу для сравнительной количественной оценки эффективности новых антидепрессантов. Мерой терапевтической эффективности лекарства являлась цифра, характеризующая в условных единицах максимальную тяжесть депрессивной симптоматики, которая еще может быть устранена исследуемым антидепрессантом.

Так, например, для фенелзина при лечении им больных с классическим меланхолическим синдромом в рамках маниакально-депрессивного

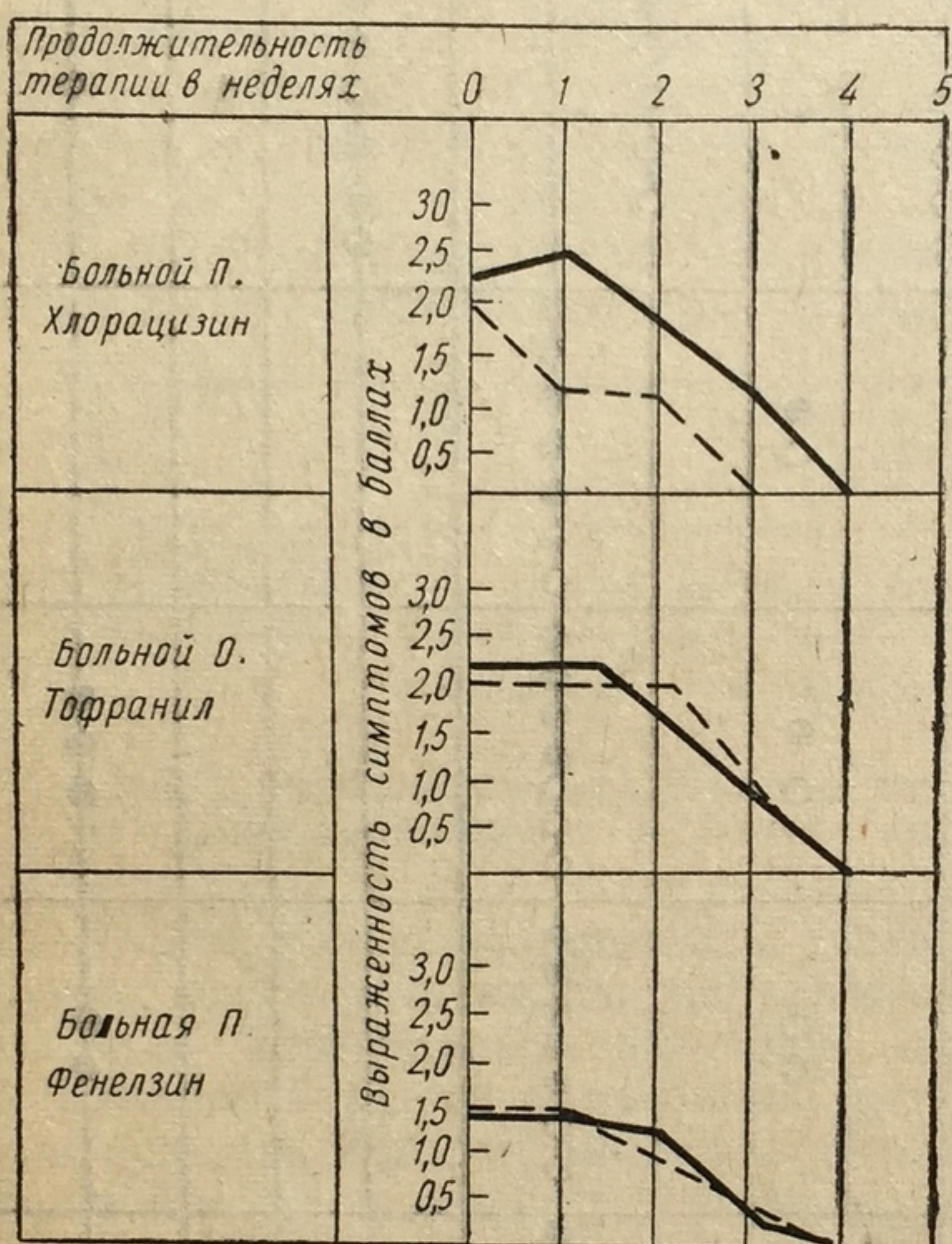


Рис. 4. Динамика регресса моторной заторможенности и остальной депрессивной симптоматики в процессе терапии тремя антидепрессантами.

Сплошная линия — среднее арифметическое выражения 5 ведущих симптомов депрессии (за исключением моторной активности). Пунктир — моторная активность (выраженность двигательной заторможенности).

психоза эта величина, как было показано выше, находится между 1,8 и 2,0 условными единицами. В то же время первые наблюдения показывают, что при лечении таких же больных тофранилом (мелипрамином) эта величина располагается примерно между 2,0—2,3 условными единицами. Эти цифры, если они подтвердятся в дальнейшем, хорошо совпадают с общепринятым мнением о большей эффективности тофранила по сравнению с ингибиторами моноаминоксидазы при лечении эндогенных депрессий с классическим меланхолическим синдромом.

Кроме того, шкала может служить для более четкого выявления динамики и взаимосвязи отдельных проявлений депрессии во времени. Так, при сопоставлении последовательности редукции отдельных симптомов в процессе терапии тофранилом, фенелзином и хлорацизином (рис. 4) можно отчетливо увидеть, что в случае хлорацизина моторная активность повышается значительно раньше, чем наступает общее улучшение состояния больного,

в то время как при лечении фенелзином и тофранилом редукция отдельных симптомов наступает более или менее равномерно.

Эти данные подтверждают сделанные в экспериментах на животных наблюдения о способности хлорацизина, в отличие от тофранила и ингибиторов моноаминоксидазы, повышать ориентировочную двигательную активность животных [1].

Мы привели ряд наблюдений, чтобы показать широкие возможности и преимущества применения в клинических психофармакологических исследованиях оценочной шкалы.

Шкала помогает не только повысить точность наблюдений и уменьшить вероятность субъективных ошибок, но и дает возможность быстро систематизировать и количественно обрабатывать получаемый клинический материал.

1. Лап
2. Хви
- 232.
3. Ben
4. Ha
5. Kre
6. Leh
- 1958,
7. Leh
8. Leh
9. Lora
10. Pare
11. Tur
- Bulle

TH

A n
The scale
Six of th
anxiety a
The other
tive evalu
toms were
the data
symptoms
In t
chosis an
severity o
treatment,
whose de
a complet
of whose
of depress
the adequ
The
various a
of a given
which exp
by this dr

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1964, 2, 281—289.
2. Хвиливицкий Т. Я. Вопросы психиатрии и невропатологии, 5. Л., 1959, 214—232.
3. Bennett I. F. J. Nerv. Ment. Dis., 1962, 134, 6, 561—565.
4. Hamilton M. J. neurol., neurosurg., psychiat., 1960, 23, 1, 56—62.
5. Kreapelin E. Psychiatrie, 2, 7. Leipzig, 1904, 496—589.
6. Lehmann H. E., Cahn C. H., Verteuil R. L., de. Canad. Psychiat. Ass. J., 1958, 3, 4, 155—164.
7. Lehmann H. E. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, 1—12.
8. Lehmann H. E. In: Drugs and Behavior. N. Y., 1960, 107—127.
9. Loranger A. W., Prout C. T., White M. A. JAMA, 1961, 176, 11, 920—925.
10. Pare C. M., Sandler M. J. Neurol., Neurosurg., Psychiat., 1959, 22, 3, 247—251.
11. Turner W. J., Krumholz W., Merlis S. Psychopharmacology Service Center Bulletin, 1962, 2, 4, 17—20.

THE USE OF A NEW RATING SCALE IN CLINICAL EVALUATION OF ANTIDEPRESSANTS

I. N. Mikhalenko and Yu. L. Nuller

A new graduated rating scale for the evaluation of depressive states is presented. The scale includes a series of psychopathological, behavioral, and somatic symptoms. Six of these, namely: mood, sociability, interests, delusions of guilt and inferiority, anxiety and motor activity, were categorized into gradations of increasing intensity. The other symptoms were evaluated only as to presence or absence. For the quantitative evaluation of the severity of depression, only the quantitatively graduated symptoms were used. The author presents several variants of the quantitative processive of the data obtained, taking into consideration the clinical significance of individual symptoms.

In the treatment of 21 patient in the depressive phase of manic-depressive psychosis and with the classical melancholic syndrom, a distinct correlation between the severity of depression (determined with the help of the rating scale) and the results of treatment, was elicited. No improvement was obtained in any patient, the severity of whose depression was rated at more than 2,0 units on our scale. On the other hand, a complete remission of depressive symptoms was obtained in all patients, the severity of whose depression was rated at 1,8 units or less (theoretically, the maximal severity of depression may reach 3,4 units in our scale). The consistency of this finding validates the adequateness of the scale.

The scale may be used for the quantitative comparison of the effectiveness of various antidepressants in specific forms of depression. Furthermore, the effectiveness of a given antidepressant may be expressed quantitatively, by assigning to it a number which expresses the maximal severity of depression which may be successfully treated by this drug.

и

Пр
четко
улучше
особен
ство я
По
во-пер
какого
тонко
таты е
сравни
Ка
депрес
тельно
объект
В
тельно
переда
По
заимст
в полу
этих с
то сод
ставле
П
больш
после
событи

АУДИОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОБЪЕМА ИНФОРМАЦИИ, ВОСПРИНИМАЕМОЙ ДЕПРЕССИВНЫМИ БОЛЬНЫМИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

И. Н. Михаленко

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливцкий)

При изучении динамики депрессивных состояний не всегда удается четко определить клинически тонкие изменения состояния, степень его улучшения или ухудшения. Для оценки влияния антидепрессантов и особенно для сравнения действия разных препаратов это обстоятельство является существенным недостатком исследования.

Помочь мог бы такой объективный метод исследования, который, во-первых, был бы адекватным, т. е. показатели его зависели бы от какого-то ведущего депрессивного симптома; во-вторых, достаточно тонко отражал бы колебания в состоянии больного; в-третьих, результаты его выражались бы в цифрах, что дало бы возможность легко сравнивать отдельные наблюдения между собой.

Как известно, одним из классических проявлений психопатологии депрессивного состояния является заторможенность психической деятельности. Это проявление депрессии мы и попытались подвергнуть объективному учету.

В свете положений кибернетики психическая деятельность в значительной своей части может рассматриваться как восприятие, анализ и передача информации.

Понятие «информация», «количество, или объем, информации» заимствованы из техники. Информация — это то новое, что содержится в получаемых нами сообщениях о каких-то событиях, то, что нам об этих событиях не было известно до получения этих сообщений, именно это содержание сообщения о некотором событии, которое изменяет представление об этом событии.

По Голдману [3]: «Сообщение о некотором событии содержит тем больше информации, чем больше изменяется вероятность этого события после приема сообщения о нем по сравнению с вероятностью этого же события до того, как было принято соответствующее сообщение».

Теория информации возникла и стала бурно развиваться параллельно с совершенствованием техники связи. Известно, что каким бы видом связи сообщение ни передавалось (телеграф, телефон, радио и т. п.), всегда возникают дефекты из-за вмешательства каких-либо помех, «шумов». В результате приемник сообщения получает не то, что передал источник, — сообщение искажается. Объем информации, содержащейся в сообщении, в связи с этим уменьшается.

В настоящее время объем информации и потери ее в результате «шумов» очень точно подсчитываются посредством специальных формул в тех конкретных случаях, когда можно учесть вероятность появления сообщений — сигналов, о которых идет речь.

Если, как говорилось выше, психическую деятельность рассматривать со стороны ее возможностей по переработке информации, то, и к этому случаю, соблюдая определенные условия, можно применить имеющиеся формулы и таким путем объективно оценить психическое состояние.

Успешных попыток применить теорию информации в медицинских и психологических исследованиях было уже немало (Г. В. Гершуни [2], А. Н. Леонтьев [6], А. А. Сагал [7; 8] — у нас; Кастлер [5], Эшби [9], Йокки [4] и другие — за рубежом). По указанию профессора Т. Я. Хвилевичского в нашем отделении была предпринята попытка воспользоваться методами этой теории для аудиометрического исследования депрессивных больных в процессе их лечения. Выбор в качестве источника сообщений звуковых сигналов был обусловлен тем, что, во-первых, при нем используется слуховой анализатор и речевые ответы больного, т. е. изучаются функции, «наиболее человеческие» и наиболее страдающие при психических нарушениях; во-вторых, звуковые сигналы могут быть легко и точно градуированы с помощью существующих приборов; в-третьих, получаемые ответы удобны для математической обработки.

Методика была заимствована нами из работы Г. В. Гершуни с соавторами [2], использованная также в исследованиях А. А. Сагала [7; 8]. Она заключалась в следующем: после предварительного ознакомления со звуками больному с помощью звукового генератора через бинауральные наушники предлагались в случайном порядке звуковые сигналы, которые отличались друг от друга по высоте, громкости и продолжительности звучания. Таким образом, каждый сигнал имел три качества, три характеристики. Помимо этого, каждое качество имело три градации по интенсивности: т. е. по высоте сигналы могли быть низкими, высокими и очень высокими; по громкости — тихими, громкими и очень громкими; по продолжительности — короткими, длинными и очень длинными. Три качества, каждое в трех градациях, дают 27 различных сочетаний. Каждое сочетание предлагалось больному дважды, таким образом, он получал 54 сигнала за опыт.

Диапазон высот, громкостей, продолжительности звучания брался очень большим, так что качество слуха, даже тугоухость, не мешали проведению опыта и не сказывались на результатах. Так, больной Х., музыкант по профессии, будучи в состоянии тяжелой депрессии, давал очень низкие показатели, делая грубые ошибки в определении высоты (коэффициент эффективности, определение которого будет дано ниже и который в норме равен единице, не превышал у него 0,33—0,45). Однако здоровые испытуемые, взятые для контроля, сообщавшие об отсутствии у них «музыкальности» слуха, вместе с тем прекрасно справлялись с заданием (коэффициент эффективности — 0,88—0,96). Больной Ш., страдавший значительным снижением слуха (во время беседы боль-

ному при
кие показ
Мы б
отличали
0,5 сек.
Боль
ными тер
Ответ за

ному приходится кричать в ухо), в «хорошие» дни давал довольно высокие показатели (0,6).

Мы брали высоты в 1000, 2500 и 5000 гц, градации по громкости отличались друг от друга на 20 дб, по длительности звучания — на 0,5 сек.

Больной, услышав сигнал, должен был тут же тремя установленными терминами определить его, например: *низкий, тихий, короткий*. Ответ записывался.

Протокол опыта
(29/I 1963 г. Больной X.)

Характеристика сигнала			Ответы	
высота в гц	громкость в дб	продолжи- тельность в сек		
1000	40	0,5	Н. Г. К.	Н. Т. К.
1000	60	0,5	Н. Г. К.	В. Т. К.
1000	80	0,5	Н. Г. Д.	Н. ОГ. К.
1000	40	1,0	Н. Т. Д.	Н. Т. К.
1000	60	1,0	Н. Т. Д.	Н. Г. Д.
1000	80	1,0	Н. Г. Д.	Н. Г. К.
1000	40	1,5	Н. Т. ОД.	Н. Т. ОД.
1000	60	1,5	Н. Г. ОД.	Н. Г. ОД.
1000	80	1,5	Н. Г. ОД.	Н. ОГ. ОД.
2500	40	0,5	ОВ. Т. К.	В. Т. К.
2500	60	0,5	В. Г. Д.	В. ОГ. Д.
2500	80	0,5	В. ОГ. К.	ОВ. ОГ. Д.
2500	40	1,0	В. Г. Д.	В. Т. К.
2500	60	1,0	В. Г. Д.	В. Г. Д.
2500	80	1,0	ОВ. ОГ. К.	В. ОГ. Д.
2500	40	1,5	Н. Т. ОД.	Н. Т. ОД.
2500	60	1,5	В. ОГ. ОД.	В. Г. ОД.
2500	80	1,5	В. ОГ. ОД.	В. ОГ. ОД.
5000	40	0,5	ОВ. Г. К.	ОВ. Г. К.
5000	60	0,5	ОВ. Г. Д.	ОВ. ОГ. Д.
5000	80	0,5	ОВ. ОГ. К.	ОВ. ОГ. К.
5000	40	1,0	ОВ. Т. Д.	ОВ. Г. Д.
5000	60	1,0	В. ОГ. Д.	Н. Т. Д.
5000	80	1,0	ОВ. ОГ. Д.	ОВ. ОГ. Д.
5000	40	1,5	Н. Т. ОД.	Н. Т. ОД.
5000	60	1,5	ОВ. ОГ. ОД.	ОВ. ОГ. ОД.
5000	80	1,5	ОВ. ОГ. ОД.	ОВ. ОГ. ОД.

Примечания. 1. В протоколе ответы больного обозначены начальными буквами установленных определений качества сигнала (например, ОВ, ОГ, ОД — очень высокий, очень громкий, очень длинный). 2. Значения громкости — 40, 60, 80 дб — берутся над порогом слуха, определявшимся при первом обследовании больного для каждой высоты в отдельности. В отличие от исследований Г. В. Гершуни [2], нас не интересовали абсолютные значения слухового порога, поэтому мы не повторяли его определений перед каждым опытом, и величины громкости звука на протяжении всего изучения каждого больного оставались едиными.

В результате опыта получается запись, в которой рядом с заранее проставленной истинной характеристикой сигнала значится ответ больного.

Для примера приводим один из протоколов опыта (табл. на стр. 157).

Обработку данных мы проводили по одной из формул, приведенных в работе Garner'a и Hake [11]. В этой статье приводятся три способа вычисления воспринятой информации. В первых опытах мы обязательно производили расчеты по двум из них, но, так как ответы чаще всего

совпадали или отличались на тысячные доли бита, мы стали ограничиваться одним вычислением.

Вывод формулы представляет сугубо математический интерес, он приводится в упомянутой работе и здесь о нем можно не говорить; принцип же всех расчетов заключается в том, что учитывается и находится отношение вероятности появления каждого сигнала к количеству ошибочных ответов:

	1	2	...	K	...	S	
1	$N_{1:1}$	$N_{1:2}$...	N_{1K}	...	N_{1S}	N_1
2	$N_{2:1}$	$N_{2:2}$...	N_{2K}	...	N_{2S}	N_2
...
j	N_{j1}	N_{j2}	...	N_{jK}	...	N_{jS}	N_j
...
R	N_{R1}	N_{R2}	...	N_{RK}	...	N_{RS}	N_R
	N_{1-}	N_{2-}	...	N_{K-}	...	N_{S-}	N

Рис. 1. Вычислительная матрица в общем виде.

$$I_t = - \sum_{j=1}^R P_{(j)} \log_2 P_{(j)} -$$

$$- \left[- \frac{1}{S} \sum_{K=1}^S \sum_{j=1}^R P_{k(j)} \log_2 P_{k(j)} \right]$$

I_t — объем информации, воспринятой испытуемым;

P_j — вероятность появления ответа j ;

$P_{k(j)}$ — вероятность появления ответа j , если дан сигнал K ;

S — число градаций данного качества.

Имеется в виду опыт, в котором испытуемому подаются сигналы K от 1 до S (в наших условиях — K_1, K_2, K_3). От испытуемого получаются ответы j от 1 до R (у нас — j_1, j_2, j_3).

Применительно к условиям наших опытов $P_j = \frac{N_j}{N}$ и $P_{k(j)} = \frac{N_{jk}}{N_k}$, где N — число всех сигналов, N_{jk} — число сигналов, посланных как K и воспринятых как j ; N_k — число всех сигналов, посланных как K ; N_j — число сигналов, воспринятых как j . Величины N, N_j, N_k, N_{jk} мы получаем из опыта. S — всегда равно трем. Полученные данные заносятся в вычислительные матрицы (отдельно для каждого качества) — рис. 1. Данными опыта последовательно заполняются все клетки матрицы по столбцам и рядам. Тогда в клетку $N_{1:1}$ будет внесено число сигналов K_1 , которые были восприняты как j_1 , т. е. правильно; в клетку $N_{2:1}$ — сигналы K_1 , которые были опознаны как j_2 — неправильно и т. д.

Для наглядности составим матрицу по приведенному выше протоколу опыта (определение высоты звука, рис. 2).

Примечание. В матрице в клетку $N_{1:1}$ вносится число сигналов в 1000 гц, которые были определены правильно, т. е. как «низкие», в клетку $N_{2:1}$ — число сигналов в 1000 гц, определенных ошибочно как «высокие», и т. д.

Последующие расчеты производятся с помощью таблиц, составленных Newman [13]. Данные, полученные для каждого качества отдельно, складываются. Вычислив по формуле, мы получим цифру, которая определяет воспринятый больным объем информации с каждым сигналом (т. е. среднюю информацию) и выражается в единицах количества информации — битах.

Бит — это условная единица, соответствующая тому количеству информации, которое мы получаем в сообщении о том, что произошло одно из двух равновероятных событий [3].

В приведенном примере:

$$I_t = 0,765.$$

$$I = 0,765 + 0,554 + 0,925 = 2,244 \text{ бита.}$$

(Высота) (Громкость) (Длительность)

Если все сигналы в нашем опыте определены правильно, т. е. «шумов» не было, следовательно, объем воспринятой информации равен объему посланной, и в этом случае он рассчитывается по более простой формуле:

$$I = \log_2 m,$$

где m — число возможных сигналов (а все они равновероятны) см. С. Голдман [3], А. М. Яглом [10].

В этом идеальном случае с каждым сигналом воспринимается 4,755 бита информации. Здоровые испытуемые, взятые нами для контроля, давали, как правило, более низкие цифры (испытуемый Н. — 3,348; испытуемый Р. — 2,346 бита и т. д.), а больные — значительно более низкие:

Больные

И.	Ш.	Т.	С.	К.	З.
0,511	1,897	1,037	1,911	1,567	1,434

Для удобства сравнения отдельных наблюдений между собой мы сразу же вычисляли коэффициент эффективности восприятия информации по Гартману [12]. Он равняется отношению воспринятой информации к посланной и в случае правильного определения всех сигналов равен единице. Всего нами было обследовано 27 больных.

Для иллюстрации приведем несколько примеров:

1. Больной Р., 1916 года рождения. Наследственность душевными заболеваниями не отягощена. В характере сочетались черты тревожной мнительности со склонностью к стойкому снижению настроения по незначительным поводам, с большой стеничностью в служебных делах и отношениях с людьми. До 1961 г. к психиатрам не обращался. Летом этого года возник первый приступ депрессии. После тяжелой суицидной попытки поступил в 1-е отделение Института им. Бехтерева. Диагноз — маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза. Лечился тофранилом.

1-е исследование 27/XI. Настроение подавленное, тоскливое, мысли «плохие», уверен в неизлечимости своего заболевания, на лице выражение глубокого страдания, постели не покидает, ест с принуждением, сна нет. Коэффициент эффективности (в дальнейшем будем обозначать его сокращенно — КЭ) — 0,28.

2-е исследование 19/XII. Состояние значительно лучше. С утра было несколько тоскливое настроение, «сжималось сердце», но уже к 9 ч «на душе спо-

	1	2	3	
1	17	2	3	22
2	1	13	1	15
3	0	3	14	17
	18	18	18	54

Рис. 2. Вычислительная матрица к опыту 29/1 (больной X.)

койно». Впервые спал без снотворного. Охотно включился в работу, читает. Мысли о неизлечимости остаются, но частично доступен разубеждению. КЭ — 0,32.

3-е исследование 25/XII. Дальнейшее улучшение. Несколько сниженное настроение только по утрам. Появляется уверенность в хорошем исходе. Читает и работает не только потому, что «может», но и получает при этом удовольствие. КЭ — 0,52.

4-е исследование 29/XII. Настроение ровное весь день, но еще не может поверить в «окончательное» выздоровление. КЭ — 0,3 (!).

С 30/XII довольно резкое ухудшение состояния, снова чувство тоски, часто окрашенное тревогой, с вегетативными реакциями, мысли о бесперспективности.

5-е исследование 4/I. Настроение вновь улучшилось, спокоен, активен в отделении, не хватает только «радостных» переживаний. КЭ — 0,76.

6-е исследование 8/I. Состояние прежнее. КЭ — 0,7.

7-е исследование 12/I. Настроение хорошее, подвижен, общителен, всегда чем-то занят. Сомнения в возможности выздоровления исчезли. КЭ — 0,9.

8-е исследование 23/I. Состояние без признаков депрессии. КЭ — 0,93.

9-е исследование 27/I. Поведение остается прежним, но настроение несколько снизилось, появилась какая-то тяжесть в голове, высказывает сомнения в восстановлении работоспособности. КЭ — 0,88.

10-е исследование 1/II. Настроение остается сниженным. КЭ — 0,96 (!).

Со 2/II резкое улучшение состояния, «прекрасное» настроение, улыбка не сходит с лица. Больше исследований не проводилось.

27/II был выписан в хорошем состоянии.

Приведенный пример демонстрирует довольно четкое соответствие цифровых показателей изменениям в состоянии больного и, кроме того, интересен тем, что при исследовании дважды (исследования № 4 и 10) цифровые показатели опережали клинические изменения (как отрицательные, так и положительные).

2. Больной Т., 1922 года рождения. У матери тревожно-мнительный характер, периодами бывает молчалива, малодетельна. Сам больной с детства отличался крайней мнительностью, периодами — склонностью к навязчивости. Можно предполагать в анамнезе две депрессивные фазы, перенесенные амбулаторно. С марта 1962 г. началось более тяжелое депрессивное состояние, потребовавшее госпитализации. Поступил в институт 26/IX. Диагноз — маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза.

1-е исследование 26/IX. Больной в тоскливо-тревожном настроении, испытывает боязнь перед будущим, уверен в неминуемости скорой смерти; с осунувшимся лицом, покрасневшими веками, запекшимися губами бежит по отделению, ловит врачей и сестер, обращаясь с одним и тем же вопросом: «Будет ли мне легче?» КЭ — 0,22.

2-е исследование 1/X. Внешне состояние то же. Измученный поисками облегчения в беседах с персоналом, которому десятки раз задает один и тот же вопрос, пластом лежит на койке, страдальчески глядя в потолок. КЭ — 0,38 (!).

В эту же ночь впервые поспал несколько часов; на следующее утро был значительно спокойнее, встретил врача улыбкой, но высказывания остаются прежними.

3-е исследование 9/XI. Опять больше высказываний с характером безнадежности его положения; очень страдает; разговаривая, начинает рыдать без слез, заламывая руки, но, судя по поведению в течение всего дня, тяжести переживаний первых дней нет. КЭ — 0,27.

4-е исследование 12/XI. В этот день утром впервые получил мелипрамин внутривенно 50 мг. Субъективных ощущений не было. С выражением муки на лице требует у врача слова, что в случае безрезультатности лечения его отпустят умирать домой. КЭ через 40 мин после вливания — 0,45 (!).

5-е исследование 26/XI. Заметное улучшение. Включился в труд, читает. КЭ — 0,45.

6-е исследование 29/XI. Дальнейшее улучшение. Выглядит даже оживленным. Эпизодически появляются «сомнения», которые устраняются простой беседой. КЭ — 0,54.

7-е исследование 15/XII. Состояние хорошее, готовится к выписке. КЭ — 0,54. 25/XII выписан в хорошем состоянии.

В этом случае, как и в предыдущем, имеется явное соответствие цифровых показателей глубине депрессивного состояния; возрастание коэффициента накануне заметного клинического улучшения (иссл. № 2). Помимо этого, интересно наблюдение 26/XI, когда без видимого изме-

нения состояния мы получили увеличение показателя через 40 мин после внутривенного вливания мелипрамина.

3. Больной И., 1924 года рождения. Впервые заболел в январе 1962 г., с марта маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза. При поступлении заторможен, говорит приглушенным голосом, на лице депрессивная маска. Монотонно повторяет, что у него «нет сна и аппетита», это восстановить невозможно, его положение безостановочно. О настроении говорит, что в прошлом была щемящая тоска, «теперь ничего нет, в груди пусто».

Продолжение лечения мелипразином почти не изменило картины. Соответственно коэффициенты эффективности восприятия информации выражались сходными цифрами: 0,22, 0,31, 0,29, 0,25.

4/VIII больному внутривенно было введено 50 мг мелипрамина. Через 40 мин почувствовал «спокойствие на душе». КЭ — 0,37 (!).

С 7/VIII по 14/VIII получил 3 сеанса ЭСТ. Состояние резко улучшилось. Депрессивные переживания исчезли полностью. Имеются легкие нарушения памяти (не мог вспомнить условия опыта). Несмотря на это обстоятельство, КЭ — 0,51 и 29/VIII — 0,6.

Выписан 30/VIII в хорошем состоянии.

В этом примере опять обращает на себя внимание непосредственное влияние на КЭ внутривенного введения антидепрессанта за 40 мин до опыта. Кроме того, особенно ярко проявилось соответствие между острым улучшением клиники в результате ЭСТ и возрастанием воспринимаемого объема информации. Наличие амнестических расстройств в этот период отрицает роль в этом возрастании простой тренировки.

Относительно роли тренировки в росте объема информации необходимо сказать следующее. В работах Г. В. Гершуни [2] и А. А. Сагала [7; 8] этот вопрос рассматривается особо. В проведенных ими опытах на здоровых установлено, что объем воспринимаемой информации увеличивается от опыта к опыту; для небольших значений посылаемой информации он достигает максимального значения ко второму опытному дню, для больших значений — к пятому.

Мы проводили опыты со здоровыми (7 человек), которым давались тесты со средней информацией — 2,00—3,17 бита на раздражитель. Результаты совпадали с данными упомянутых авторов. С более сложными тестами опытов на здоровых проведено не было. У больных же мы ни разу не видели поступательного роста объема информации без такого же неуклонного улучшения психического состояния; наоборот, если лечение на первом этапе оказывалось неэффективным и депрессия углублялась, падали и цифровые показатели.

Приведем примеры. Очень убедительно наблюдение над больным М. (диагноз — маниакально-депрессивный психоз), которого удалось обследовать в двух депрессивных фазах. В конце первой он давал высокие показатели и был выписан в хорошем состоянии (КЭ — 0,96, 0,93). Вторую фазу переносил амбулаторно, выражалась она в легких «субклинических» депрессивных явлениях: отсутствии «творческих» идей (больной — инженер НИИ), нежелании подниматься, «начинать день» по утрам, некоторой отчужденности в отношениях к друзьям, общение с ними не доставляло удовольствия, а утомляло. Это состояние почти без колебаний продолжалось больше месяца. Соответственно КЭ в последовательных и частых исследованиях равнялся цифрам: 0,71, 0,67, 0,74, 0,65, 0,74, 0,78, 0,78, 0,79. Лишь к концу второго месяца вместе с нарастанием улучшения психического состояния стали увеличиваться и цифровые показатели: 0,93, 0,97.

Приведем еще три примера на графиках без детального описания клинической картины (рис. 3).

У всех 3 больных на этом этапе лечения или совсем не отмечалось улучшения (больной Г.), или были колебания в состоянии (больные Ч. и С.) без общей тенденции к смягчению симптомов, и никаких признаков тренировки в восприятии информации они не обнаружили.

Обращает на себя внимание увеличение КЭ при втором исследовании. У больных Г. и С. эти подъемы совпадали с первым приемом тофранила. Такие подъемы мы отмечали в день начала терапии у всех больных, которые с нетерпением ждали этого, надеясь получить быстрое облегчение. В этот день они оживлялись, меньше жаловались на тоску, у некоторых появлялись даже улыбки и особое «праздничное» выражение лица, но со следующего дня обычно депрессия захватывала

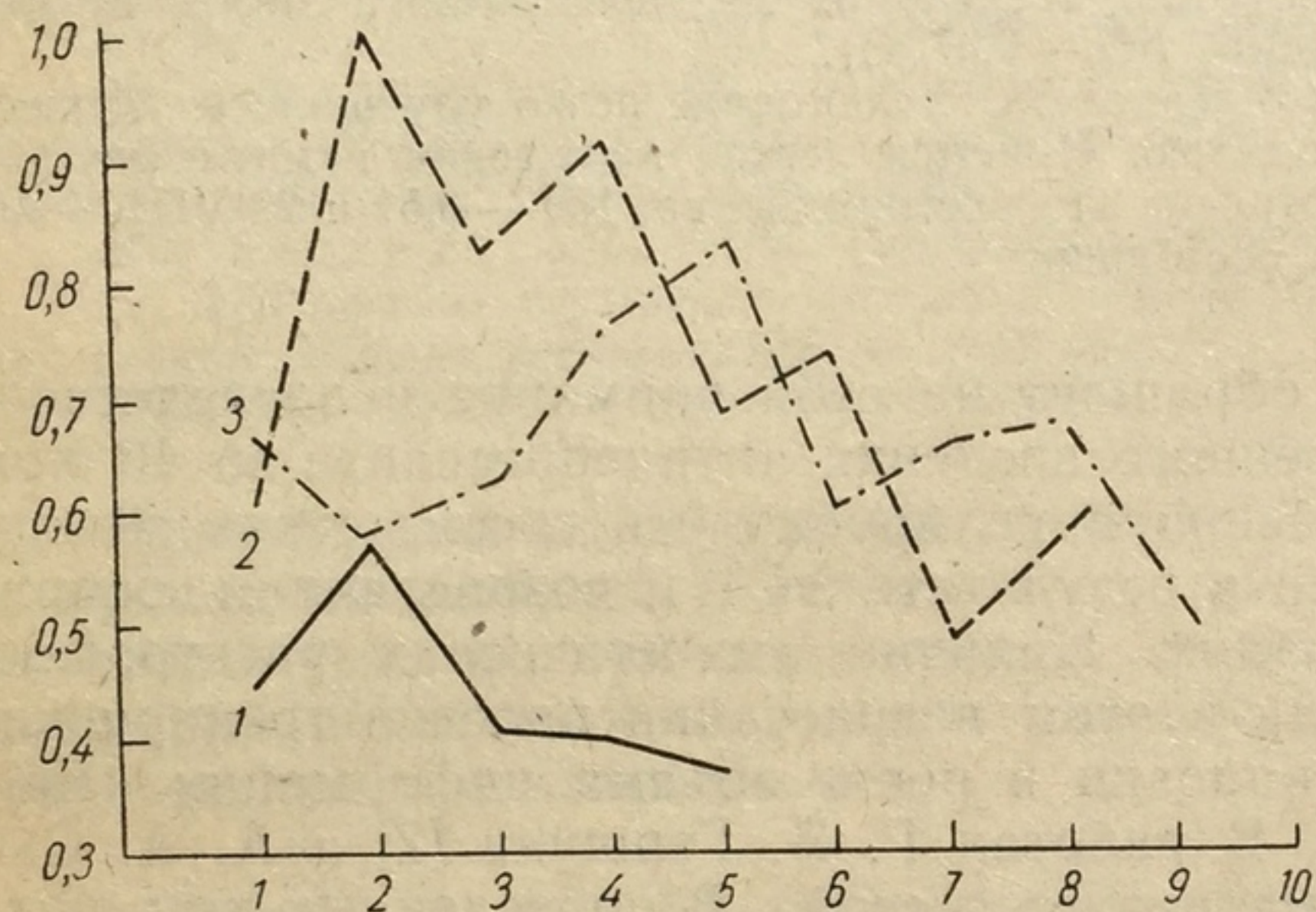


Рис. 3. Изменения коэффициента эффективности в процессе обследования трех больных.

1 — больной Г.; 2 — больной С.; 3 — больной Ч.
По оси ординат — значения КЭ, по оси абсцисс — номера исследований.

плану, позволяющему полученный материал считать однородным и достоверным для решения поставленной задачи (оценки видов лечения). План этот таков: мы исследовали больных дважды до начала лечения, в день первого приема лекарства, затем раз в 7—10 дней, если клинических изменений не было, и обязательно в те дни, когда такие изменения наступали. Кроме того, на ряде больных мы пытались определить непосредственное действие приема антидепрессантов на КЭ (например, внутривенное введение мелипрамина, прием per os фенэталзина в разных — 10—20—30 мг — дозировках). Эта работа продолжается. Сейчас же мы можем сделать некоторые выводы по оценке разработанной методики.

Но прежде всего может возникнуть вопрос, нужны ли все эти расчеты и почему нельзя ограничиться простым подсчетом процента ошибок. Аргументов в пользу сделанного нами расчета объема информации может быть несколько.

Первый — аргумент «теоретический»: подсчет процента ошибок — это только статистический прием, более или менее точный метод обработки экспериментальных данных; подсчет объема информации — это выражение в цифрах непосредственно работы мозга, если можно рассматривать «...функциональные психические расстройства в основном как болезни памяти, а именно как нарушения циркулирующей информации, хранимой в мозгу в активном состоянии» [1].

Второе суждение — «историческое»: уже не одно столетие существуют психологические методы, сводящиеся в конечном счете к тому,

их с новой силой. Ничего подобного при других «психогениях» с объемом воспринимаемой информации не происходило.

В приведенных примерах мы умышленно почти не касались дозировки и вида применяемых антидепрессантов, хотя именно их сравнительное изучение и является конечной целью работы. Дело в том, что методика и условия опытов в процессе работы подверглись некоторому совершенствованию, и поэтому только последние из изученных нами 27 больных обследовались по единому

что после ош
процент ош
хиатрии, он
никают в п
логами, ис
циологами
сами» [14],
этот метод.

Рис. 4. Соотношение процента ошибок и объема информации.
а — число ошибок
б — число ошибок
в — объем информации

Наконец, информация о качестве работы высокими, то число ошибок грубее, и это уже зна

	1
1	0
2	18
3	0
	18

Как в
ошибках
Возьм
звуки выс
Ошибки в
только от
таже. У в
зависеть с
пережива
средоточи
гибель», и
В пер
сигнала,
информаци

что после осуществления испытуемым какого-то задания подсчитывается процент ошибочных действий, и все, что могли дать эти методы психиатрии, они уже дали. Методы теории информации только еще проникают в психиатрию, хотя они уже «...с энтузиазмом приняты психологами, историками, лингвистами, экономистами, библиотекарями, социологами и биологами, интересующимися самыми различными вопросами» [14], так что мы имеем много оснований рассчитывать именно на этот метод.

Рис. 4. Соотношение процента ошибок и объема информации.

а — число ошибок — 2 (3,7%),
объем информации 1,411 бита;
б — число ошибок — 2 (3,7%),
объем информации 1,375 бита.

	1	2	3	
1	16	0	0	16
2	2	18	0	20
3	0	0	18	18
	18	18	18	54

а

	1	2	3	
1	16	0	0	16
2	1	18	0	19
3	1	0	18	19
	18	18	18	54

б

Наконец, несколько практических сравнений. Дело в том, что объем информации учитывает не только количество, но в какой-то мере и качество ответов. Так, если один больной назовет часть низких звуков высокими, а другой — одну часть высокими, а другую — очень высокими, то число ошибок у них может быть одинаковым, хотя у второго они явно грубее, и это отразится на объеме информации. Этот пример поясняется на уже знакомых нам вычислительных матрицах (рис. 4).

	1	2	3	
1	0	0	0	0
2	18	18	0	36
3	0	0	18	18
	18	18	18	54

а

	1	2	3	
1	6	0	0	6
2	6	18	0	24
3	6	0	18	24
	18	18	18	54

б

Рис. 5. Соотношение процента ошибок и объема информации.

а — число ошибок — 18 (33%), объем информации 0,918 бита;
б — число ошибок 12 (22%),
объем информации 0,864 бита.

Как видно из рисунка, при одинаковом числе, но при более грубых ошибках объем информации снизился.

Возьмем второй случай. Один больной постоянно называет низкие звуки высокими, другой — то низкими, то высокими, то очень высокими. Ошибки в первом случае явно систематические, они могут зависеть только от того, что больной плохо запомнил низкий звук при инструктаже. У второго больного ошибки грубее, в них нет системы, они могут зависеть от ряда причин: больной не вслушивается, поглощенный своими переживаниями, называет первое, что придет в голову, не может сосредоточить внимание, не хочет, так как «все равно его ждет только гибель», и т. д. На рис. 5 приводятся расчеты и для этих случаев.

В первом случае нет ни одного правильного определения низкого сигнала, но по качеству ошибки менее грубы, чем во втором, и объем информации вопреки проценту ошибочных ответов выше.

Для большей наглядности можно показать «чувствительность» объема информации на графиках, где кривая коэффициента эффективности отражает колебания в психическом состоянии, а на кривой процента ошибок этих колебаний нет (а, б), или же кривые вовсе расходятся (в) (рис. 6).

По оси ординат отложены коэффициент эффективности и процент ошибок, по оси абсцисс — порядковый номер наблюдения. Прямая линия — КЭ, пунктирная — процент ошибок.

Может быть, на первый взгляд математические формулы (да еще с логарифмами) действуют устрашающе или во всяком случае не

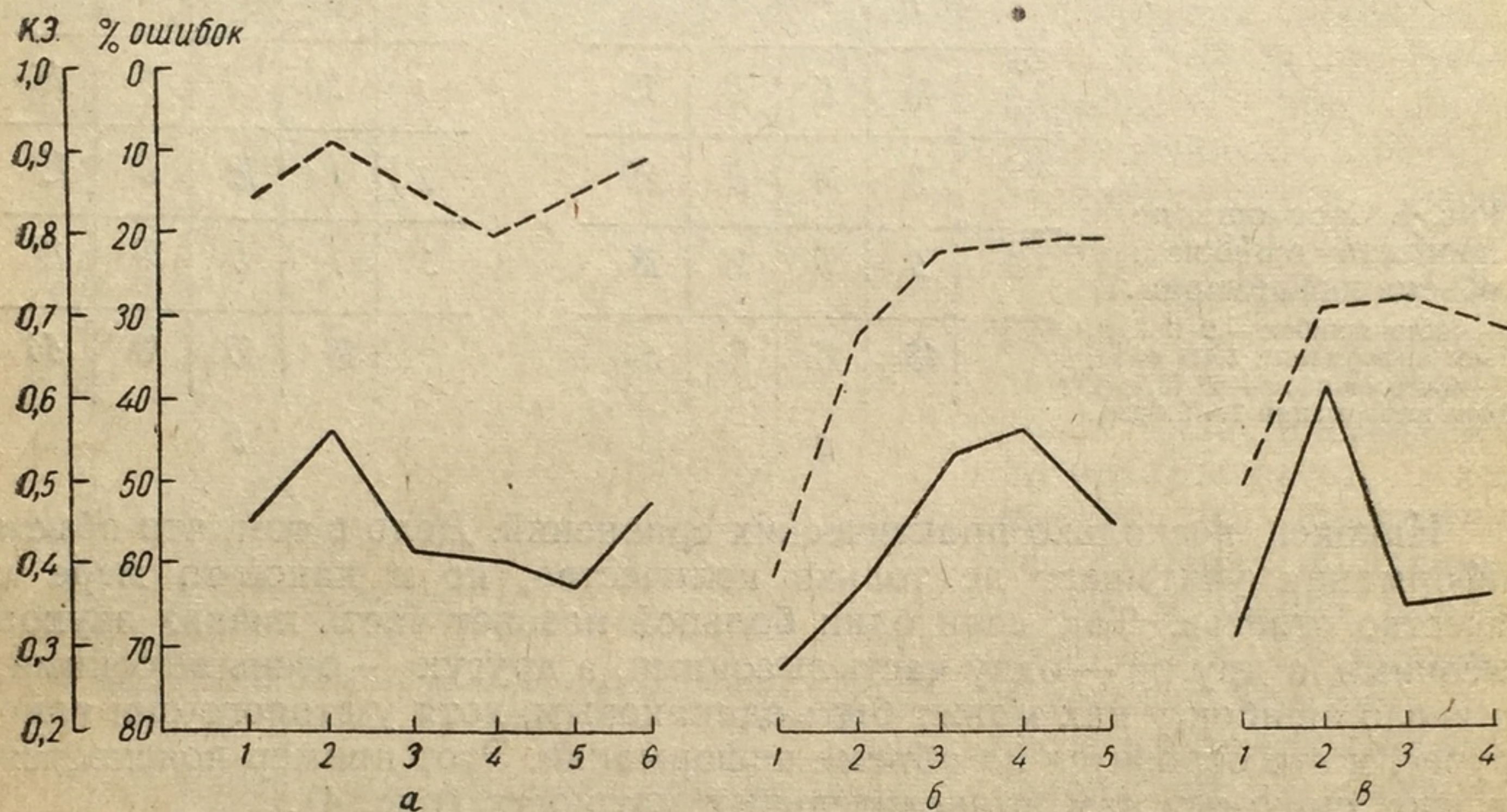


Рис. 6. Графическое сопоставление процента ошибок и объема информации.
(Объяснение см. в тексте).

вызывают желания вникнуть в суть метода. Но при некотором навыке при помощи указанных таблиц и арифмометра дело настолько упрощается, что расчет одного опыта занимает не более 10 мин и не составляет большего труда, чем вычисление процента ошибок.

В заключение можно сказать, что разрабатываемая методика явно себя оправдывает. То, что она дает сейчас, не исчерпывает ее возможностей, это только начало, и дальнейшее развитие ее перспективно.

Выводы

1) Методика достаточно проста, чтобы пользоваться ею для обследования больных в условиях психиатрического стационара.

Удастся обследовать почти каждого депрессивного больного.

2) Предъявленным требованиям (адекватность, чувствительность, сравнимость результатов) методика удовлетворяет. Во всех исследованиях объем информации соответствовал психическому состоянию, т. е. увеличивался при улучшении и уменьшался при ухудшении, а иногда и предвосхищал клинические изменения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винер Н. Кибернетика и общество. М., 1958.
2. Гершуни Г. В. и др. Биофизика, 1959, 2, 158.
3. Голдман С. Теория информации. М., 1957.

4. Йокки Г. В кн.: Теория информации в биологии. М., 1960, 54.
5. Кастлер Г. В кн.: Теория информации в биологии. М., 1960, 8.
6. Леонтьев А. Н. и Кринчин Е. П. Вопр. психол., 1962, 6, 14.
7. Сагал А. А. Проблемы физиологической акустики, 1959, IV, 155.
8. Сагал А. А. Вопросы психиатрии и невропатологии, VII. Л., 1961, 471.
9. Росс Эшби У. Введение в кибернетику. М., 1959.
10. Яглом А. М. Математика в школе, 1961, 3—5.
11. Garner W. R., Hake E. B. Psychol. rev., 1951, 58, 4, 446.
12. Hartmann E. B. Am. J. Psychol., 1954, 67, 1.
13. Newman H. Am. J. Psychol., 1951, LXIV, 2.

THE USE OF INFORMATION THEORY FOR OBJECTIVE EVALUATION OF THE CHANGES IN DYNAMICS OF DEPRESSIVE STATES IN THE COURSE OF TREATMENT

I. N. Mikhaleiko

In 27 depressive patients in the course of treatment, the volume of perceived information in bits was calculated by the use of the audiometric technique. The task consists of differentiation of the perceived sounds according to their pitch, volume and duration.

The article presents a detailed description of the method and of the calculations. A clear-cut inverse correlation is demonstrated between the intensity of the depressive state and the volume of perceived information.

In some cases, an increase in volume of perceived information preceded clinical improvement in the condition of the patient. The proposed method may be used for the objective quantitative determination of the intensity of the depressive state and possibly for the prognosis of the course of treatment.

ОЦЕНКА

В насто
тельно боль
Определени
дачей, име
маколога. С
циальной л
какого-либо
препарат, о
нии, может
ленной фор
для каждо
возможные
вслед за те
дии клинич
ливается, ч
имеет серб
ние его ср
надо выяс
депрессант

Сопост
второй ста
направлен
лекарств п
одного ле
разумеется
ний о поб
парата.

Однак
лиза резу.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЕНЭТАЛЗИНА (ФЕНЕЛЗИНА) ПРИ ЭНДОГЕННОЙ ДЕПРЕССИИ

Ю. Л. Нуллер

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий)
и лаборатория психофармакологии
(руководитель — ст. научн. сотр. И. П. Лапин)

В настоящее время психиатрическая клиника располагает относительно большим арсеналом антидепрессивных лекарственных средств. Определение их сравнительной терапевтической ценности является задачей, имеющей большое значение как для клинициста, так и для фармаколога. Обсуждение этого вопроса занимает значительное место в специальной литературе. Однако трудно говорить о превосходстве одного какого-либо лекарства над другим вообще, так как почти каждый препарат, оказавшийся менее эффективным при массовом его применении, может обладать преимуществом при терапии какой-нибудь определенной формы заболевания. Кроме того, при выборе способа лечения для каждого конкретного больного учитываются побочные эффекты и возможные осложнения, присущие тому или иному лекарству. Поэтому вслед за тем как в результате проведения первой, «пристрелочной» стадии клинического испытания нового лекарственного средства устанавливается, что оно обладает требуемым терапевтическим действием и не имеет серьезных побочных явлений, становится необходимым определение его сравнительной терапевтической эффективности. Иначе говоря, надо выяснить его место в ряду других лекарств (в данном случае антидепрессантов) при терапии различных форм заболевания (депрессии).

Сопоставление данных в таком исследовании, которое является второй стадией клинического испытания препарата, может идти по двум направлениям: определение сравнительной эффективности нескольких лекарств при терапии одной определенной формы заболевания или же одного лекарства при лечении разных форм болезни. Помимо этого, разумеется, происходит дальнейшее накопление и детализация наблюдений о побочных эффектах и особенностях действия изучаемого препарата.

Однако часто эту задачу пытаются решить путем обобщения и анализа результатов обычной терапии исследуемым лекарством. В такое

исследование вовлекаются, как правило, больные с самыми разнообразными формами заболевания, так что оно методически является дальнейшим продолжением первой стадии клинического испытания. В таких работах предполагается, что большое число наблюдений позволит сделать достоверные выводы. Однако неоднородность клинического материала затрудняет установление единых четких критериев для оценки результатов и делает неправомерной их статистическую обработку. Таким образом, окончательная оценка терапевтической эффективности лекарства производится «на глаз». Кроме того, следует учесть, что в клинически неоднородных группах результаты терапии в такой же степени зависят от эффективности лекарства, как и от подбора больных.

Поэтому требования, предъявляемые ко второй стадии клинического испытания, можно было бы сформулировать следующим образом: вторая стадия клинического испытания нового лекарства должна проводиться в гомогенных по терапевтической чувствительности группах больных. Устанавливаются единые четкие критерии для оценки результатов терапии. Полученные данные должны обеспечивать возможность сравнения и быть пригодными для статистической обработки, т. е. для определения степени их достоверности. Соблюдение всех этих требований привело бы к тому, что достоверные выводы о сравнительной эффективности лекарства можно было бы получать в относительно короткий срок на небольших группах больных.

Характерной особенностью таких исследований является обычно наличие контрольной группы больных, получающих плацебо, либо методов, позволяющих уменьшить плацебо-эффект или свести к минимуму его влияние на оценку окончательных результатов терапии. Для получения количественных данных, пригодных для статистической обработки, часто применяются оценочные шкалы.

Когда говорится о необходимости получения сравнительных данных, это не означает, что в каждом исследовании обязательно должны производиться одновременные испытания нескольких лекарств или терапия нескольких групп больных. Достаточно, чтобы данные, полученные той же методикой на аналогичных группах больных, были статичными и однозначными в наблюдениях любого исследования. Также необходимо, чтобы, используя эту методику, можно было получить достоверные данные при терапии этой же формы заболевания любым другим лекарством с тем, чтобы иметь возможность произвести сравнение этих результатов с полученными ранее.

Попыткой начать сравнительное испытание ряда антидепрессантов и является представленная ниже работа.

Нами было проведено лечение депрессивных больных отечественным антидепрессантом фенэталзином¹, аналогом широко распространенного за рубежом фенелзина (нардила). Как известно, фенелзин является одним из самых эффективных и безопасных антидепрессантов из группы ингибиторов моноаминоксидазы [12, 14, 18], к которой относятся также ипрониазид, ниамид, катрон, марплан и др. Препараты этой группы обладают качественно сходным терапевтическим действием, отличаясь в основном его силой и выраженностью побочных эффектов и осложнений. Наиболее эффективны они при лечении умеренных эндогенных депрессий [7], особенно при атипичных формах [17, 20], с явлениями астении, анергии [5, 16].

¹ Препарат синтезирован на кафедре технологии красителей (зав. — проф. Б. А. Порай-Кошиц) Ленинградского технологического института им. Ленсовета.

Учитывая эти данные, мы смогли сразу же приступить к проведению второй стадии клинического испытания фенэталзина. При оценке результатов терапии и тяжести депрессивной симптоматики мы использовали оценочную градуированную шкалу (подробное описание шкалы и ее применения см. в статье И. Н. Михаленко и Ю. Л. Нуллера в этом же сборнике).

Для того чтобы исключить влияние возможной спонтанной ремиссии на результаты наблюдения, мы приписывали положительный эффект лекарству только в том случае, если он начинал проявляться не позже, чем через 2 недели после начала терапии при фазах, продолжительность которых не превышала трех месяцев, не позже трех недель — при фазах длительностью от 3 до 6 месяцев, 4 недель — при фазах от 6 до 12 месяцев и до 6 недель — при фазах, превышающих 1 год (длительность фазы оценивалась ретроспективно). У всех больных лечение начиналось в первую половину фазы.

Чтобы не приписать психофармакологической активности лекарства его плацебо-эффект, мы учитывали только стойкие улучшения, при которых тяжесть депрессивной симптоматики, вычисляемая с помощью оценочной шкалы, уменьшалась не менее чем на $\frac{1}{3}$. Поэтому при общей оценке результатов терапии случаи кратковременного и незначительного улучшения были помещены в графу «без эффекта».

Фенэталзин назначался внутрь в два или три приема. Суточная доза подбиралась индивидуально и колебалась от 40 до 100 мг. Обычно она составляла 60 мг. При отсутствии соматических заболеваний у стационарных больных максимальная доза достигалась на третий день и поддерживалась до наступления стойкого терапевтического эффекта, после чего начиналось постепенное снижение ее. В том случае, если после уменьшения дозы лекарства наступало хотя бы незначительное ухудшение в состоянии больного, она вновь увеличивалась. К следующему снижению дозы мы обычно приступали лишь после того, как в течение 4—5 дней после предыдущего снижения состояние больного не изменялось в худшую сторону.

У больных с соматическими заболеваниями и у амбулаторных больных повышение дозы производилось значительно осторожнее, и максимальная доза обычно назначалась на 7—10-й день. Известный риск при амбулаторном лечении ингибиторами моноаминоксидазы обусловлен тем, что при их комбинации с целым рядом лекарственных средств могут возникнуть серьезные осложнения. Поэтому лечение в амбулаторных условиях проводилось только тем больным, в отношении которых была уверенность, что они будут строго следовать указаниям врача. Таким больным мы давали на руки список лекарств, прием которых им противопоказан — тофранил (мелипрамин), фенамин, адреналин, эфедрин, кодеин, морфин, — а также просили их советоваться по поводу любых назначений, сделанных врачами другой специальности. Кроме того, при лечении фенэталзином мы не назначали в качестве снотворных барбитураты, так как известно, что за счет угнетающего влияния на ферменты печени ингибиторы моноаминоксидазы тормозят разрушение и тем самым усиливают действие (и токсичность) барбитуратов.

Лечение фенэталзином было проведено 41 депрессивному больному¹ — 31 женщине и 10 мужчинам. Возраст больных колебался от 23 до 65 лет. 33 из них были госпитализированы, 8 лечились амбулаторно.

¹ Работа проводилась на базе 2-й психиатрической больницы г. Ленинграда и психиатрических отделений Института им. В. М. Бехтерева.

Диагнозы больных и результаты терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных по диагнозам

Диагноз	Всего больных	Результаты				Отношение случаев успешной и безрезультатной терапии
		выход из депрессии	значительное улучшение	без эффекта	ухудшение	
Маниакально-депрессивный психоз	29	17	3	9	—	20/9
Инволюционная меланхолия	6	—	—	5	1	0/6
Аффективный органический психоз	5	2	—	3	—	2/3
Постаминазиновая депрессия	1	1	—	—	—	1/0
Всего	41	20	3	17	1	23/18

Из табл. 1 явствует, что основную массу составляли больные эндогенной депрессией. Лучшие результаты были получены при лечении больных в депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза, а худшие — при инволюционной меланхолии: ни у одной больной из этой группы не удалось добиться терапевтического эффекта, а у одной даже наступило обострение депрессивной симптоматики — усилилась тоска, резко возросла тревога.

Результаты терапии в зависимости от особенности депрессивного синдрома приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Распределение больных по синдромам

Синдром	Всего больных	Результаты				Отношение случаев успешной и безрезультатной терапии
		выход из депрессии	значительное улучшение	без эффекта	ухудшение	
Астено-депрессивный	8	6	1	1	0	7/1
Меланхолический	22	13	2	7	0	15/7
Тревожно-депрессивный	9	1	0	7	1	1/8
Депрессивно-ипохондрический	1	0	0	1	0	0/1
Депрессивно-деперсонализационный	1	0	0	1	0	0/1
Всего	41	20	3	17	1	23/19

Очень хорошие результаты были получены при лечении больных с астено-депрессивным синдромом: из 8 больных только у одного лечение не дало положительного эффекта. Половина больных с меланхолическим синдромом благоприятно реагировала на терапию. Из 8 боль-

ных с тревожно-депрессивным синдромом в результате лечения поправился лишь один.

Как реагировали на лечение в зависимости от синдрома больные эндогенной депрессией, можно видеть из табл. 3.

Таблица 3

Распределение по синдромам больных эндогенной депрессией

Синдром	Всего больных	Результаты				Отношение случаев успешной и безрезультатной терапии
		выход из депрессии	значительное улучшение	без эффекта	ухудшение	
Астено-депрессивный . . .	6	5	1	0	0	6/0
Меланхолический	21	12	2	7	0	14/7
Тревожно-депрессивный . .	7	0	0	6	1	0/7
Всего	34	17	3	13	1	20/14

Эти данные показывают, что корреляция между типом депрессивного синдрома и результатами терапии в однородной группе больных оказалась выше. После того, как из таблицы были исключены все больные с неэндогенной депрессией, а также один больной, страдающий маниакально-депрессивным психозом, у которого сложилась чрезвычайно тяжелая жизненная ситуация, занимавшая ведущее место в его переживаниях, корреляция стала полной в отношении астено-депрессивного и тревожно-депрессивного синдромов: все больные с первым синдромом поправились, и у всех больных со вторым — терапия оказалась безуспешной.

Для того чтобы установить, являются ли достоверными различия результатов терапии больных эндогенной депрессией с тремя различными синдромами, мы провели статистическую обработку данных, используя «точный» критерий для таблиц 2×2 ¹.

В качестве примера мы приводим вычисление значимости различий между результатами терапии фенэталзином больных с меланхолическим и тревожно-депрессивным синдромами.

Составляем таблицу результатов терапии у больных с двумя различными синдромами:

Синдромы	Результаты		Всего
	успешные	безрезультатные	
Меланхолический	14	7	21
Тревожно-депрессивный . . .	0	7	7
Всего	14	14	28

В общем виде эта таблица выглядит следующим образом:

a	b	$a + b$
c	d	$c + d$
$a + c$	$b + d$	n

¹ Н. Бейли. Статистические методы в биологии. М., 1962, ИИЛ, стр. 87—91.

Для вычисления вероятности применяется формула:

$$\frac{(a+b)! \cdot (c+d)! \cdot (a+c)! \cdot (b+d)!}{n! \cdot a! \cdot b! \cdot c! \cdot d!}$$

(см. Бейли, стр. 89, форм. 31)

При замене алгебраических символов цифрами получим следующее значение вероятности:

$$\frac{21! \cdot 7! \cdot 14! \cdot 14!}{28! \cdot 14! \cdot 7! \cdot 0! \cdot 7!} = \frac{21! \cdot 14!}{28! \cdot 7!} = \frac{14 \cdot 13 \cdot 12 \cdot 11 \cdot 10 \cdot 9 \cdot 8}{28 \cdot 27 \cdot 26 \cdot 25 \cdot 24 \cdot 23 \cdot 22} = \frac{1}{345}.$$

Так как трудно предположить, что больные с меланхолическим синдромом будут хуже реагировать на терапию фенелзином, чем больные с тревожно-депрессивным синдромом, мы должны применить односторонний критерий, которому, как показано выше, соответствует вероятность, равная $\frac{1}{345}$, или 0,29%.

Различия результатов терапии фенэталзином между больными с астено-депрессивным и тревожно-депрессивным, а также меланхолическим и тревожно-депрессивным синдромами являются высокодостоверными (вероятность соответственно составляла 1/1716, т. е. менее 0,1%, и 1/345, т. е. несколько менее 0,3%). Различия между результатами лечения больных с астено-депрессивным и меланхолическим синдромами являются недостоверными (возможно, вследствие малого числа наблюдений). Вероятность составляла около 14%, что при 5% уровне значимости является далеко не достаточным.

Таким образом, на основании приведенных данных можно с определенностью утверждать, что результаты терапии больных с тревожно-депрессивным синдромом в рамках эндогенной депрессии значительно хуже, чем больных с астено-депрессивным и меланхолическим синдромами. Большая эффективность фенэталзина при терапии больных с астено-депрессивным синдромом по сравнению с меланхолическим пока еще при имеющемся у нас числе наблюдений остается «общим впечатлением». Основную группу леченных фенэталзином составляли больные эндогенной депрессией с меланхолическим синдромом (21 человек), из них 12 больных полностью избавились от депрессивной симптоматики, у 2 наступило значительное улучшение и у 7 терапия оказалась безрезультатной. Принимая во внимание то известное обстоятельство, что более тяжелые депрессивные состояния хуже поддаются терапии антидепрессантами, можно было думать, что суммарные результаты терапии в значительной степени зависят от состава больных и, опираясь на них, нельзя с уверенностью судить об эффективности лекарства. И действительно, когда мы сопоставили результаты терапии с «тяжестью депрессивной симптоматики», определенной у каждого больного до начала лечения (см. статью И. Н. Михаленко и Ю. Л. Нуллера в этом сборнике), то оказалось, что ни один больной с «тяжестью депрессии» более 2,0 условных единиц (при трехбалльной системе, точнее 3,2 балла) не поправился, все больные с тяжестью депрессии менее 1,8 условных единиц полностью избавились от депрессивной симптоматики, и у больных с депрессией тяжестью от 1,8 до 2,0 условных единиц было отмечено значительное улучшение (рис. 1).

Определенная нами степень достоверности корреляции между результатами терапии у больных с тяжестью депрессивной симптоматики менее 1,8 условных единиц и более 2,0 условных единиц оказалась весьма высокой (вероятность менее 0,01%. Это, конечно, не исключает воз-

возможности т
больные мо
пазоне меж
антидепрес
Таким
симальной
еще может
Парал
группы бол
Хотя колич
обработки,
тивность э
ским синдр
цы. Эти ци

Тяжесть
в усло

Рис.
н
Белые

ходстве то
классическ

Данн
лее успеш
депрессией
умеренных
меланхоли
подавали

В цел
биторы мо
ные [5, 16
она прояв
окрашенн
боятся пе
деятельно
беспомощ
высказыв
ваниях пр
как прави
ности они
вость суд
испытыва
кажутся н
из премор
тер) и не
либо неж
навязчив
Содер
чается от

возможности того, что при дальнейшем накоплении материала отдельные больные могут «не уложиться» в эти границы). Очевидно, цифры в диапазоне между 1,8—2,0 условными единицами могут служить мерилom антидепрессивной эффективности фенэталзина.

Таким образом, эффективность лекарства определяется той максимальной тяжестью депрессивной симптоматики, которую препарат еще может устранить.

Параллельно мы проводили лечение тофранилом (мелипрамином) группы больных с эндогенной депрессией с меланхолическим синдромом. Хотя количество наблюдений пока недостаточно для статистической обработки, все же можно сделать предварительный вывод, что эффективность этого антидепрессанта при лечении больных с меланхолическим синдромом составляет величину порядка 2,0—2,3 условной единицы. Эти цифры совпадают с распространенной точкой зрения о превос-

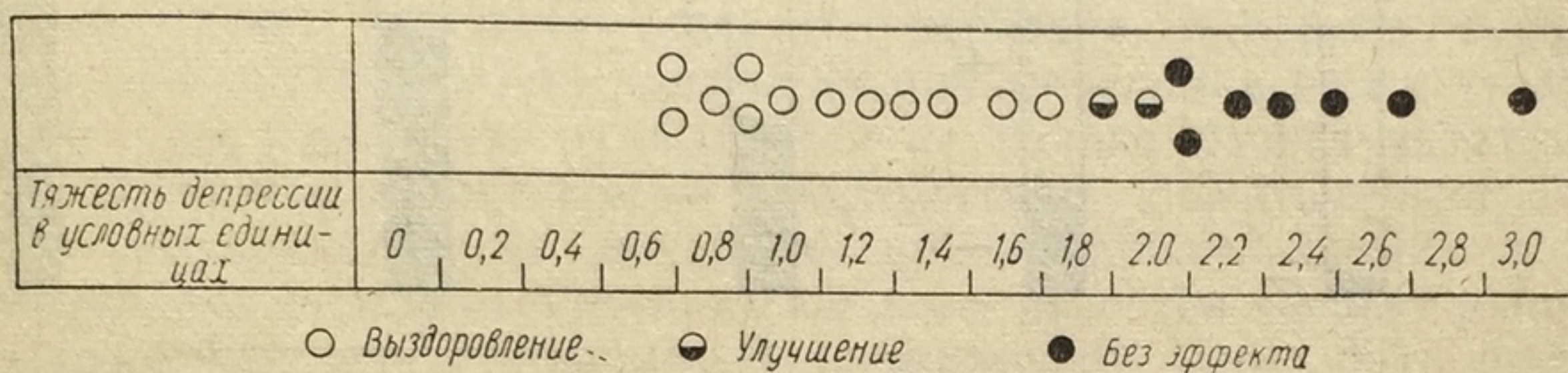


Рис. 1. Распределение результатов терапии фенэталзином (фенелзином) в зависимости от тяжести депрессивной симптоматики.

Белые кружки — выздоровление; черные — без эффекта; половинчатые — улучшение.

ходстве тофранила над ингибиторами моноаминоксидазы при лечении классической эндогенной депрессии [8, 11].

Данные, приведенные в табл. 3 и на рис. 1, показывают, что наиболее успешно реагируют на терапию фенэталзином больные эндогенной депрессией с астено-депрессивным синдромом, а также в легких и умеренных случаях меланхолического синдрома. Больные с тяжелым меланхолическим и тревожно-депрессивным синдромами лечению не поддавались.

В целом создалось впечатление, что фенэталзин, как и другие ингибиторы моноаминоксидазы, о чем свидетельствуют литературные данные [5, 16], лучше всего снимает депрессивную симптоматику там, где она проявляется в виде сниженного настроения, без выраженной телесно окрашенной тоски, слабостью, вялостью, адинамией. Такие больные боятся перемен, необходимости принимать решения, страшатся всякой деятельности, их гнетут постоянные сомнения в своих силах, чувство беспомощности, бесперспективности, безрадостности бытия. Иногда они высказывают неопределенные ипохондрические жалобы, в их высказываниях проскальзывают идеи недостаточности, но идей виновности у них, как правило, не бывает. Свою болезнь и все сопряженные с ней неприятности они воспринимают как что-то незаслуженное, как несправедливость судьбы. Они порой завидуют окружающим здоровым людям и испытывают к себе острое чувство жалости. Иногда такие больные кажутся крайне тревожными, однако тревога у них обычно проистекает из преморбидных особенностей личности (тревно-мнительный характер) и не является глубокой, напряженной, способной привести к каким-либо нежелательным поступкам. Часто у таких больных появляются навязчивые сомнения, мудрствования.

Содержание депрессивной симптоматики у таких больных отличается от того, что мы видим при классическом меланхолическом син-

дроме: она лишена присущих последнему напряженности и активности. Тоскливое настроение у них протекает без того мучительного напряжения, которое иногда встречается у меланхолика, снижение психомоторной активности проявляется как вялость, а не заторможенность (о том, что психическая заторможенность — процесс активный, свидетельствуют те случаи, когда заторможенный, как будто бы безучастный и не способный к быстрым ассоциациям больной моментально улавливает какое-нибудь замечание окружающих, которое он тут же трактует в плане идей виновности, связывая его с давно прошедшими и как будто бы забытыми им событиями). У таких больных нет активного бредообразования, нет глубокой тревоги.



Рис. 2. Преимущественная эффективность антидепрессантов при различных синдромах эндогенной депрессии.

Соотношение стимулирующего (адренопозитивного) (+) и транквилизирующего (адренонегативного) (-) эффектов для каждого препарата схематически представлено величиной белого (+) и черного (-) столбиков.

Напротив, фенэталзин неэффективен там, где дальнейшее по сравнению с меланхолическим синдромом нарастание напряженности, активности депрессивной симптоматики иногда приводит к тому, что ведущим аффектом вместо тоски может стать тревога, а затем страх, что определяет, как подчеркивает Т. Я. Хвиливицкий (см. в этом сборнике), содержание отдельных проявлений депрессии: бред виновности сменяется бредовыми идеями преследования, заторможенность переходит в ступор или двигательный взрыв.

Как принято в настоящее время считать (см. статью И. П. Лапина в настоящем сборнике, а также — 2), в действии ряда антидепрессантов существенным является наличие двух компонентов — стимулирующего и седативного. Незначительный стимулирующий эффект присущ даже аминазину [1]. Если составить ряд из психотропных средств, расположив их в определенной последовательности по мере нарастания седативного компонента и уменьшения стимулирующего, и сопоставить его с рядом характерных депрессивных картин, расположенных по мере нарастания напряженности, активности депрессивной симптоматики, как это пред-

ставлено на рис. 2, мы обнаружим определенную взаимосвязь обоих рядов. Лекарства, расположенные в левой (начальной) части ряда, наиболее эффективны при терапии депрессивных состояний, оказавшихся в левой части своего ряда, что подтверждается приведенными нами клиническими наблюдениями в отношении фенэталзина, а также упомянутыми выше литературными источниками. Эффективность тофранила при классических меланхолических синдромах в рамках эндогенной депрессии общеизвестна, о ней говорится уже в первых работах Куна [15]. О хороших результатах при терапии тревожных депрессий амитриптилином имеется значительная литература [6, 10, 19], на выводы которой мы вынуждены сослаться, не имея собственного опыта применения этого антидепрессанта, так же как и труксала. Случаи успешной терапии депрессий со страхом аминазином мы имели возможность наблюдать в клинике проф. Т. Я. Хвиливицкого [3].

Общеизвестно, что применение антидепрессанта при формах депрессии, лежащих «правее» зоны его действия, например тофранила при выраженной тревожной депрессии или фенелзина при тяжелом меланхолическом синдроме, оказывается не только безрезультатным, но и может обострить депрессивную симптоматику: усилить тревогу, напряженность. Применение же лекарства при «слишком левых» для него формах депрессии может углубить ее: всем известен эффект аминазина при простой депрессии. Мы имели возможность наблюдать несколько случаев, где отмена тофранила у больных со слабо выраженными астено-депрессивными состояниями при циклотимии или в конце депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза приводила в течение 1, 2 дней к полному исчезновению депрессивной симптоматики. Также хорошо известно, что тофранил на психически здоровых людей действует как слабый транквилизатор [9, 13, а также собственные наблюдения]. Закономерности, отраженные на рис. 2, полностью совпадают с данными более обширной таблицы И. П. Лапина, приведенной в настоящем сборнике.

В заключение мы коротко перечислим побочные эффекты и осложнения, наблюдавшиеся в процессе терапии.

При лечении фенэталзином 41 больного в 4 случаях наблюдалось снижение артериального давления на 20—40 мм рт. ст., в 6 — головокружение при вставании, резких движениях, потемнение в глазах, причем у двух больных из этого числа наблюдались своеобразные состояния: ноги подкашивались, «делались ватными», кружилась голова, темнело в глазах, иногда больной падал, «не держали ноги», но сознания при этом не терял. В этом случае было отмечено некоторое снижение артериального давления. В одном случае наблюдался отек стоп. Только у двух больных осложнения были настолько значительными, что привели к изменениям в терапии: в одном случае ее пришлось прервать, в другом же уменьшение дозы с 80 до 40 мг в сутки и постельный режим способствовали исчезновению побочных эффектов. Обычно побочное действие фенэталзина наблюдалось у пожилых больных со склеротическими явлениями, чаще при длительном (более 2 месяцев) применении препарата. В нескольких случаях отмечалось кратковременное повышение артериального давления в первые дни приема лекарства (на 10—20 мм рт. ст.). В одном случае при резкой отмене фенэталзина отмечалось значительное повышение кровяного давления (на 30 мм рт. ст.). Во избежание этого обычно не рекомендуется внезапно обрывать лечение ингибиторами моноаминоксидазы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1964, 281—289.
2. Хвиливицкий Т. Я. Тр. Ленингр. научно-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1961, 23, 175—182.
3. Хвиливицкий Т. Я. Тр. Ленингр. научно-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 1961, 24, 113—125.
4. Alexander L., Berkeley A. W. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958, 80, 3, 669—677.
5. Angst J. Psychopharmacologia, 1963, 4, 6, 389—401.
6. Ayd F. J. Recognizing the depressed patient. N. Y.—Lond., 1961.
7. Dally P. Y., Rohde P. Lancet, 1961, 1, 18—20.
8. Degkwitz R. Med. exp., 5, 3, 233—238.
9. Dorfman W. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 3, 145—148.
10. Freyhan F. A. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 12, 1057—1064.
11. Furst W. Am. J. Psychiat., 1959, 116, 5, 429—434.
12. Grünthal E. Psychiat. Neurol., 1958, 136, 402—408.
13. Kalinowsky L. B., Hoch P. H. Somatic treatment in psychiatry. N. Y.—Lond., 1961.
14. Kuhn R. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 55, 459—464.
15. Lapin I. P. Psychopharmacologia, 1962, 3, 6, 413—422.
16. Polonio P. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 8, 449—451.
17. Sargant W. Brit. med. J., 1961, 5221, 225—227.
18. Stanley W. J., Fleming H. J. Ment. Sci., 1962, 108, 708—710.
19. Strömberg L. S., Strömberg E. Nord. psychiat. tidskrift, 1963, 17, 1, 101—109.
20. West E. D., Dally P. J. Brit. med. J. 1959, 5136, 1491—1494.

TESTING OF EFFECTIVENESS OF PHENETALZINE (PHENELZINE) IN ENDOGENOUS DEPRESSION

Yu. L. Nuller

Phenelzine (phenylethylhydrazine, a potent monoaminoxidase inhibitor) was administered to 41 depressive patients. Of these, 33 patients were in the depressive phase of manic-depressive psychosis. One half of patients responded favorably to the therapy. It is emphasized that the percentage of successful results depends on the selection of patients as well as on the effectiveness of the drug. The phenelzine treatment gave the best results in endogenous depressions—with symptoms of lack of energy, astenia, anhedonia, and obsessional doubts, and also in the classical melancholic syndrome of moderate severity. A graph is presented in which the author tries to show the correlation between the clinical manifestations of endogenous depression and the selection of drug therapy.

Лечение депрессивных состояний

ДЕПР

Шир
роль в л
успехи,
ческие в
следует
рию. Кл
фармако
новых л
более од
рованно
ствия на
фекта.

Леч
зования
ных лек
ния сос
данные,
кологу,
комбина

Одн
у постел
нала по
эффект
колог у
животн
симптом

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ НЕЙРО-ПСИХОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ

Т. Я. Хвиливицкий

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф Т. Я. Хвиливицкий)

ПРЕДПОСЫЛКИ И ЗАДАЧИ

Широкое развитие психофармакологии сыграло исключительную роль в лечении различных психических заболеваний. Ее дальнейшие успехи, несомненно, будут все больше и больше расширять терапевтические возможности врачей-психиатров. Однако, несмотря на все это, не следует идентифицировать психофармакологию и лечебную психиатрию. Клиническая фармакология, которая представляет интересы психофармакологии в психиатрической клинике, занимается испытанием новых лекарственных средств. Она стремится подобрать для этого наиболее однородный клинический материал, выясняя обязательно изолированное влияние того или иного медикамента, всячески избегая воздействия на больного различных других факторов, например плацебо-эффекта.

Лечение психически больного представляет собой задачу использования всех добытых психофармакологией данных о действии различных лекарственных средств для восстановления здоровья или облегчения состояния заболевшего. При этом врач-психиатр, опираясь на эти данные, безбоязненно нарушает «чистоту опыта», необходимую фармакологу, и применяет для лечения то одно, то другое средство, то их комбинацию, учитывая особенности заболевания и его динамику.

Однако как же фактически должен действовать врач-психиатр у постели больного для того, чтобы выбрать из многочисленного арсенала психотропных средств именно те, которые окажутся наиболее эффективными в данном конкретном случае? Клинический психофармаколог учитывает результаты исследования химического соединения на животных и, опираясь на эти данные, «нацеливает» его на тот или иной симптом или психотическое состояние, которое он старается отобрать,

так сказать, в «чистом виде». Для оценки фактического влияния препарата на больных он пользуется не только тщательными клиническими наблюдениями, оценочными шкалами, но и специальными психологическими и психофизиологическими экспериментами. В результате таких исследований «чистых линий» для клинической практики, как известно, отбираются препараты с характеристикой главного направления их действия: нейролептики или большие транквилизаторы, малые транквилизаторы, главным образом устраняющие навязчивые страхи, собственно антидепрессанты и психотонические средства и т. п.

Врач-психиатр, рассматривая эти рекомендации психофармакологов как руководство к действию, очевидно, должен установить цель для своего лечебного воздействия. Это требует от него прежде всего исследования психопатологической картины заболевания с тем, чтобы, анализируя ее, выделить, как думают некоторые [66, 67, 69], «главный симптом», «мишень-симптом», для устранения которого должен быть подобран соответствующий лечебный препарат.

Однако, как это теперь всем хорошо известно, задача врача-лечебника вовсе не так проста. Можно отметить, что трудности встречаются клинициста с двух сторон. Во-первых, почти все психотропные средства обладают двояким действием, которое к тому же зависит еще и от состояния больного. Так, например, аминазин в малых дозах может не успокаивать, а возбуждать [49], а тофранил в больших дозах обладает отчетливым транквилизирующим эффектом [20, 82]; на здоровых он почти всегда действует именно таким образом, а иногда и вызывает у них сонливость [74, 31]. С другой стороны, психопатологическая картина заболевания представляет собой структурно-сложное единство. Опорой, стержнем этого единства является ведущий, главный компонент, который определяет терапевтическую чувствительность и судьбу синдрома в целом. Вместе с тем сходные симптомы, как мы обнаружили [50], различно реагируют на один и тот же фармакоагент в зависимости от того, в какую целостную синдромологическую структуру этот симптом включен.

Надо также отметить, что ведущий, главный компонент иногда вуалируется вследствие неадекватности словесного определения или несовершенства описания его больным. Иногда затруднения в выборе лекарственного средства возникают из-за отсутствия необходимой унификации понятий и отражающих их терминов [79, 70]. Здесь мы, в частности, имели в виду соотношение между депрессией, тоской, тревогой, страхом, фобиями и т. п. Такого рода переживания нередко плохо описываются больными и часто недостаточно четко разграничиваются авторами специальных исследований. Естественно, что практические врачи в этом отношении находятся в еще более трудном положении.

Нельзя также пройти мимо тех, иногда весьма важных, изменений, которые возникают в психопатологической картине в процессе лечения. При этом иногда преобразуется весь синдром в целом или могут приобрести новое звучание те или иные из его компонентов, причем становятся ведущими новые симптомы. Естественно, что такие изменения должны быть определенным образом расценены как признаки, связанные с применяемыми лекарственными средствами или обязанные своим происхождением самому движению болезни. То или иное решение этих вопросов может повлечь за собой необходимость изменений, которые должны быть внесены в лечебный план (увеличение доз, изменение способа введения лекарств, применение их новых сочетаний и т. п.). Таким образом, симптоматологические характеристики препарата (антидепрессант, малый транквилизатор) недостаточны для выбора лекар-

ственного средства. Мало и многочисленных существующих в литературе статистически обоснованных, но все же схематичных данных об эффективности того или иного препарата для лечения заторможенных, тревожных или иных депрессий. Фактически необходимо, чтобы автор, занятый проблемой лечения психозов, раскрыл истинное содержание и объем тех психопатологических понятий, которыми он оперирует, и показал их конкретное значение для выбора тех или иных лечебных препаратов или их сочетаний. Только с этого момента статистические подсчеты результатов лечения станут обоснованными в своих исходных данных и сравнимы. В этой работе мы взяли на себя задачу, так сказать, качественного анализа результатов воздействия различными лекарственными средствами. Наши сотрудники, опираясь на общность приемов клинко-психопатологического анализа, представляют в своих статьях и некоторые количественные данные.

Все эти соображения, очевидно, следует учитывать при лечении различных психических заболеваний. Однако их фактическое значение наиболее удобно исследовать в процессе лечения таких заболеваний, психопатологическая структура которых относительно проста, а динамика обнаруживает небольшое число вариаций. Указанному требованию в наибольшей мере удовлетворяют аффективные психозы, поскольку в центре их психопатологической структуры всегда стоит то или иное нарушение аффективности, а ее изменения сопровождаются рано или поздно соответствующим преобразованием и других компонентов синдрома. Таким образом, у этих больных обычно легко наметить «цель» терапевтического воздействия и выбрать средство для ее «поражения», вместе с тем достаточно отчетливо можно видеть характер «попадания».

Решение указанных задач облегчается в отношении депрессивных состояний еще и тем обстоятельством, что химики и фармакологи создали ряд антидепрессивных препаратов как узкоизбирательного, однозначного действия (ингибиторы МАО, хлорацизин), так и вещества с широким спектром активности, характерным, например, для тофранила или особенно — амитриптилина.

Теперь хорошо изучен также различный по глубине седативного действия, выраженности и избирательности «антипсихотического эффекта» [5, 6] ряд нейроплегических препаратов (аминазин, стелазин, мажептил, бутирофеноны).

Таким образом, задача клинициста состоит в том, чтобы, отправляясь от симптоматической характеристики действия психотропных средств, научиться выбирать из них у постели больного то, которое повлияет на главные в данное время психопатологические проявления болезни, являющиеся внешним выражением ее патофизиологической сущности. Естественно, что для этого необходимо научиться искать и находить те главные, определяющие психопатологические особенности депрессивного состояния, которые наиболее непосредственно отражают его церебральную физиогенную основу и, вместе с тем, являются стержнем, «кристаллизационным центром» его психопатологической структуры.

Для этого-то «центрального звена», «стержня» всей психопатологической структуры и должно быть найдено наиболее действенное лекарственное средство или психопатологически обоснованное сочетание фармакоагентов.

Динамическое наблюдение за результатами воздействия поможет установить и терапевтическую активность избранного препарата и вместе с тем выявить правильность нашей предварительной оценки патогенной «валентности» того центрального компонента, на который мы

воздействовали. Очевидно, что скорость и полнота распада всего синдрома, наступающая вслед за устранением «стержня», «центрального компонента» всей психопатологической структуры (тоски, тревоги, страха), может стать свидетельством фактической патогенной значимости, «валентности» этого компонента, его истинного места в структуре данного синдрома, а следовательно, правильности (или неправильности) нашей оценки его как такового, а также и степени адекватности выбора лекарственного средства. Следовательно, те или иные преобразования психотической картины, наступающие в процессе лечения (или их отсутствие), как и его исход, могут быть использованы в конечном счете и для обогащения наших представлений об истинной роли различных компонентов в целостной психопатологической структуре болезни на различных этапах ее существования. Естественно, что эти новые, проведенные в ходе терапевтического эксперимента, данные смогут быть использованы для повышения эффективности лечения.

Изложенные соображения и были положены в основу ряда наших работ [45, 47, 50], а также и данного исследования; его главной задачей являлось такое изучение психопатологии различных депрессивных состояний, которое бы обеспечивало их дифференцированное лечение.

Указанное содержание и цели исследования с необходимостью предполагают использовать в качестве его основного метода индивидуальный психопатологический анализ начальных психотических картин различных депрессивных состояний, встречающихся в рамках тех или иных психозов, и их преобразований, наступающих в процессе лечения. Естественно, что это требовало использования для лечебных целей преимущественно тех препаратов, которые отличаются относительно узконаправленным и хорошо изученным действием на определенные компоненты психопатологической структуры или, точнее, непосредственно на их патофизиологическую основу.

Говоря о тех или иных психозах, мы должны иметь в виду, что та классическая форма депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза с торможением, которая наилучшим образом лечится, как это теперь общеизвестно [64, 65, 78, 79, 82, 83, 95, 27], тофранилом (мелипрамином, имизинном), встречается в практике гораздо реже, чем другие, атипичные фазы. Следует вообще отметить, что таких атипичных форм маниакально-депрессивного психоза гораздо больше, чем классических [1, 48], на это недавно справедливо снова обратила внимание Г. Е. Сухарева [39]. Естественно, что нам пришлось учитывать это обстоятельство в отборе больных, которые исследовались в процессе лечения. Приходилось иметь в виду и ту ситуацию, которая сложилась в настоящее время в оценке объема крепелиновского понятия «маниакально-депрессивный психоз» [21, 22].

В недавно вышедшей монографии Е. С. Авербуха [2] рассматриваются многочисленные формы депрессивных состояний, отличающихся в клинко-психопатологическом отношении от депрессивных фаз маниакально-депрессивного психоза. Известны работы Вейтбрехта о депрессиях на органической основе [100, 101]. Кильхгольц [79, 82] считает необходимым выделять некоторые депрессии из рамок МДП. Надо вообще отметить, что в современной психиатрии проблеме депрессивных состояний уделяется все большее и большее внимание. Вероятно, немалую роль в этом сыграли успехи терапии, проливающие свет и на их патогенез.

Не входя в подробный анализ обширной литературы этого вопроса, следует лишь отметить, что в ней отражаются в общем две противоположные тенденции. Одна из них развивается последователями Клейста (Леонгард [84, 85], Фюнфгельд [71], Штерринг [97]) и представляет

собой по существу стремление расширить рамки аффективных психозов, рассматривая крепелиновский маниакально-депрессивный психоз лишь как один из подвидов этой группы заболеваний. Другие авторы [61, 77] расшатывают здание крепелиновского маниакально-депрессивного психоза на основе синдромологических позиций, принципиально отрицающих нозологический принцип. Ортодоксальные крепелиновские взгляды защищает Майер-Гросс [88].

Поскольку мы, как и все советские психиатры, считаем принципиально необходимой и практически полезной нозологическую классификацию психических заболеваний, нам кажется естественным рассматривать наш материал с этих позиций.

Таким образом, в диагностике депрессивных состояний мы будем в общем опираться на клинко-психопатологические критерии Крепелина, как наиболее четкие и устоявшиеся. Естественно, что мы учтем и все то новое и обоснованное, что внесли в распознавание депрессивных состояний современные исследователи. Материалом для данной работы послужили 210 больных с аффективными психозами, пользовавшихся на нашем отделении за последние 5 лет (1960—1964 гг.) и изученных нами и нашими сотрудниками. Основные направления психопатологического анализа и результаты его использования в целях выбора лекарственных средств и их сочетаний представлены в 11 «модельных» историях болезни леченных нами больных.

Мы уже давно защищаем взгляды, согласно которым не только собственно тимолептики, но и различные транквилизаторы, воздействуя прежде всего на эмоциональную сферу, могут рассматриваться как эмотропные препараты [76]. Поэтому мы, как и ряд других авторов [28, 82, 95], уже давно стали применять при некоторых депрессивных состояниях не только собственно тимолептические препараты, но и нейролептики [51]. И в настоящей работе будут представлены данные, которые умножат наши сведения о влиянии на депрессивные состояния и тимолептиков, и некоторых других психотропных препаратов. Мы надеемся, что это поможет уточнить показания к их применению и при интересующих нас аффективных психозах.

НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПСИХОПАТОЛОГИИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ И НАЧАЛЬНЫЙ, ОРИЕНТИРОВОЧНЫЙ ЭТАП ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Начиная изложение этого раздела работы, прежде всего приходится отметить, что клинике депрессивных состояний в современной литературе, особенно отечественной, уделяется несравненно больше внимания, чем их собственно психопатологическим особенностям. Между тем, в настоящее время в распоряжение клиницистов поступают все новые и новые лекарственные средства то узкоизбирательного (ингибиторы МАО, хлорацизин, аминазин и др.), то комплексного действия (тофранил, амитриптилин, нозинан и др.). Их отличия, как это, в частности, показано в работах настоящего сборника, выражаются в неоднородном влиянии на различные депрессивные состояния. Основой этих различий в общем, как это можно установить из литературы, являются нарушения эмоций тех или иных модальностей. Они являются базой разнообразных депрессивных синдромов и определяют в существенной мере их особенности. В этой связи становится понятным, что в настоящее время тщательное описание психопатологической картины болезни, изучение структуры характерных для нее синдромов в их динамике представляет собой непосредственной важности практическую задачу.

Не оценка отдаленного прогноза, характера спонтанного течения болезни, ее исхода, а установление актуальных психопатологических оснований, необходимых для выбора лекарственных средств, и выяснение признаков, позволяющих оценить их фактическое действие, уточнение лечебного прогноза, — вот конкретные задачи и цели, которые преследует современное психопатологическое изучение больных. Отсутствие необходимого внимания к этому разделу психиатрической клиники уже теперь тормозит должное использование тех широких возможностей, которые открывают перед ней синтетическая химия и фармакология. На первый взгляд это звучит парадоксально, но развитие психофармакологии отвлекло психиатров от проблем клинической психиатрии. Они теперь заняты своеобразным клиническим «скринингом» многочисленных лекарственных средств, а на изучение психопатологических тонкостей не хватает времени. На это указывалось и на III Интернациональном съезде психофармакологов, посвященном 10-летию психофармакологии [70, 86]. Еще раньше подчеркивали ценность именно клинико-психопатологических исследований в изучении влияния лекарственных веществ Д. В. Снежневский [36], Г. К. Тарасов [40], Х. Я. Штернберг [57, 58].

Надо сказать, что относительно элементарная на первый взгляд психопатология депрессивных состояний по существу все же вовсе не так проста. Фактически трудности психопатологического исследования и анализа структуры депрессивных состояний прежде всего связаны с концепцией смешанных состояний, в рамках которых теперь весьма важно, например, уметь установить ведущее нарушение. До сих пор продолжает оставаться неясным, в каких взаимоотношениях в рамках депрессивных состояний находятся такие аффекты, как тоска, тревога, страх [2]. Многие теперь, как и сам Крепелин в свое время, склоняются к тому, что тревога и страх являются обычными атрибутами депрессивных состояний [62, 69]. Неясно, в каких взаимоотношениях с основным эмоциональным нарушением находятся бредовые идеи: являются ли они первичными или, как думают некоторые [63, 73, 99], скорее вторичными образованиями; с аффективностью какой модальности связаны навязчивости и нужно ли выделять внутри них собственно фобические переживания. К этому следует добавить, что в некоторые психопатологические понятия различные авторы вкладывают неоднородное содержание, как на это справедливо недавно указал Кильхгольц [81, 82].

Все это требует в преддверии выбора лекарственного средства и методики лечения решения общепсихопатологической задачи. Для этого приходится ответить на ряд вопросов, связанных а) с оценкой истинных основ поведения больного (например, связано ли психомоторное торможение с тоскливым угнетением или вызвано другими причинами); б) с уточнением фактического содержания тех понятий, которыми больной выражает свое состояние («тоскую, тревожусь, боюсь, страшно боюсь, опасаясь, испытываю страх» и т. п.); в) с выяснением происхождения того или иного симптома в синдроме (например, тоска как первичный физиогенный симптом в меланхолическом синдроме или опасения за семью как вторичный симптом в депрессивно-тревожном синдроме); г) с установлением ведущего или соподчиненного положения симптома в синдроме (например, тревожно-депрессивный или депрессивно-тревожный, депрессивно-деперсонализационный или деперсонализационно-депрессивный, деперсонализационно-ипохондрический).

Как видно даже из этого перечисления, важнейшее место во всех этих исследованиях занимает выяснение модальности аффекта, его силы, нюансов и его связей с другими компонентами синдрома или картины заболевания.

На
аффект
лечебно
ственно
Ит

для де
пойдет
Обычно
речь пр
 достато
ступоро
прессив
без ос
Однако
психоза
смесью
внешне
различ
ражени
можени
и тихо
«Я дол
чего-ли
жусь в
рожнее
после р
все теп
помень
сматри
томов м
рие, ст
прессив
ным а
а не ул
ший то
препар
Вс
вскрыт
венные
По
рого пр
внезап
вать, л
вания.
была к
мажив
амитал
больно
тем, сп
душе, ч
ключен
плохо»
Та
будто с
одним

Нам кажется это совершенно необходимым потому, что именно аффективная основа синдрома является наиболее доступной целью для лечебного воздействия современных психотропных средств, непосредственно влияющих на области мозга, регулирующие эмоциональность.

Итак, остановимся прежде всего на анализе некоторых типичных для депрессивных больных особенностей поведения. Речь прежде всего пойдет о таких сравнительно простых симптомах, как торможение. Обычно замедленные движения, негромкая или шепотная медленная речь при скорбной мимике и жалобах на плохое настроение являются достаточными для констатации депрессивного торможения. В случаях ступорозных состояний у больных, которые в прошлом переносили депрессивные фазы маниакально-депрессивного психоза, эти состояния без особых сомнений квалифицируются как депрессивный ступор. Однако наблюдения, тщательные расспросы больных после выхода из психоза, их самоописания, а также результаты растормаживания смесью барбамила с кофеином позволяют иногда обнаружить, что за внешней картиной торможения могут фактически скрываться весьма различные переживания. Конечно, часто это прежде всего истинное выражение депрессии, которая в области психомоторики проявляется торможением. Однако некоторые больные на вопрос «Почему так медленно и тихо говорите, почему мало двигаетесь?» отвечают (больной X.): «Я должен быть очень осмотрителен и выбирать слова, чтобы не сказать чего-либо, что может быть истолковано мне во вред. Я все время нахожусь в состоянии напряжения... я и двигаться поэтому стараюсь осторожнее и поменьше». Другой больной, находившийся в ступоре, сказал после растормаживания в связи с аналогичным вопросом, что его «и так все теперь считают шпионом после того, что наболтал, так лучше уж поменьше говорить». Естественно, что такое торможение не может рассматриваться как один из классических первичных, физиогенных симптомов меланхолического синдрома. В его основе лежат опасения, недоверие, страх; за ним иногда скрываются идеи преследования, но не депрессивные переживания. Не удивительно, что назначение таким больным антидепрессанта типа тофранила вызывает обострение страхов, а не улучшение состояния, как на то рассчитывал врач, рассматривавший торможение в качестве основного критерия для назначения этого препарата.

Встречаются иногда ступорозные больные, у которых можно вскрыть истинную основу торможения, лишь учитывая некоторые косвенные признаки или даже лишь ретроспективно.

Под нашим наблюдением находился больной К., заболевание которого протекало в форме ступорозных состояний, они возникали после внезапно развившегося глубокого сна. Больной переставал разговаривать, лежал в постели, кормился только «с рук» или после растормаживания. Поскольку больной почти ничего не говорил, а мимика его была как бы застывшей и маловыразительной, мы прибегли к растормаживанию. После внутривенного введения 6 мл 5%-ного раствора амитал-натрия в 1 мл 10%-ного раствора натриобензойной соли кофеина больной заплакал и мимика его приобрела депрессивный оттенок. Затем, спустя несколько минут, он сообщил, что испытывает тяжесть на душе, что считает себя «плохим человеком», его «жизнь кончена»... В заключение больной сказал, что ему «стало лучше, но все-таки еще плохо».

Таким образом, полученные после растормаживания данные как будто свидетельствуют о том, что торможение у этого больного является одним из классических проявлений депрессии и выступает на фоне тоски

и идей малоценности. Однако обращало на себя внимание то обстоятельство, что начало действия растормаживающей смеси проявилось в слезах, причем вслед за этим больной высказал свои идеи малоценности депрессивно окрашенным тоном и с соответствующим мимическим сопровождением. Следовательно, растормаживание было неполным. Мы предположили, что больной освободился от какого-то сильного аффективного состояния и это позволило выявиться депрессивным переживаниям. Одновременно мы вспомнили, что больной после выхода из предыдущего приступа сообщил о страхах, которые он испытывал в связи с изменениями, происходившими с окружающими его предметами, лицами, с его собственным телом. Имея в виду эти данные и результаты растормаживания, мы заключили, что депрессивные переживания были подавлены более сильным аффектом страха и в данном приступе. В связи с этим было решено игнорировать депрессивные высказывания больного, а опираться при выборе лекарственного средства на аффект страха, как фактически доминирующее переживание. Оказалось, действительно, что через 3 дня после назначения аминазина больной вышел из психоза.

Иногда приходится наблюдать малоподвижных, неразговорчивых депрессивных больных, которые также и внешне кажутся заторможенными. Иногда больные плохо описывают и не умеют анализировать такие состояния, и тогда врач, имея в виду другие банальные депрессивные высказывания, назначает мелипрамин. Однако вслед за этим у больных развивается вялость, сонливость и еще больше выступает истощаемость. Этот тип реакции на антидепрессант свидетельствует об его главным образом транквилизирующем действии, приближающемся к эффектам, наблюдающимся при применении мелипрамина здоровыми людьми. Такого транквилизирующего влияния средних доз (150—200 мг в сутки) мелипрамина на больных с классически выраженными формами депрессий мы обычно не наблюдаем. Следовательно, регистрируя такую реакцию, мы можем рассматривать ее как показатель астенического состояния больного. В последующем или при растормаживании больные подтверждают это. Описанная астеническая реакция на мелипрамин, вместе с тем, указывает и на относительную легкость, небольшую глубину самого астено-депрессивного состояния. Эта оценка прогностического значения астенической реакции вытекает из конкретных наблюдений за относительно быстрым ходом выздоровления таких больных. Как мы увидим ниже, нередко астенические явления возникают у депрессивных больных в преддверии полного выхода из психотического состояния, что также подтверждает указанное благоприятное прогностическое значение астенических явлений, наблюдаемых иногда и в рамках депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза.

Вопрос о фактическом содержании понятия «тревога» также не решается однозначно. Врач обычно опирается в квалификации этого симптома на особенности поведения и высказывания больного. Если больной мечется по палате и говорит, что испытывает «тревогу на душе», врач принимает это как руководство к действию и чаще всего отказывается от применения тофранила, который, как он знает, хорошо действует при торможении и может принести вред ажитированным больным, находящимся в состоянии тревоги. Однако дальнейшее наблюдение за больным и настойчивое продолжение специально ориентированных расспросов нередко дает материал для выделения, по крайней мере, двух типов тревоги. Некоторые больные мечутся по палате со скорбно-растерянным выражением лица и говорят, что испытывают тревогу, так как не могут найти себе места вследствие гнетущего, совершенно непе-

реносимого чувства тоски, разрывающей грудь: «Страдания ужасны, нестерпимы, чувство отчаяния...» Такое или сходное заявление дает основание считать, что этого типа тревога и ажитация есть крайняя степень выражения тоски, идей безнадежности, виновности. Следовательно, эта тревога теснейшим образом связана с собственно депрессивными переживаниями. Ее можно было бы именовать меланхолической, тоскливой тревогой, являющейся как бы рудиментом или началом *gartus melancholicus*, растянутого во времени. Очевидно, что применение мепрамидина больным с такой тревогой при определенных условиях вовсе не противопоказано, а, наоборот, может принести пользу.

Однако у депрессивных больных за тем же поведенческим и речевым «фасадом» встречается и другая форма тревоги. Такие больные, сообщая, что «на душе тревожно», при продолжении расспросов вкладывают иное содержание в это понятие. Они говорят: «Боюсь, что за меня ответит семья», или «Мне страшно, я не вынесу мучений, которые предстоит перенести», или «Я в ужасе, боюсь пошевелиться, я столько на себя наговорил, и все этому поверили, теперь жизнь кончена»; «Я такое напроецировал, что теперь одна дорога — в тюрьму на всю жизнь». Лечение таких больных антидепрессантами типа тофранила, а также особенно хлорацизинном или ингибиторами моноаминоксидазы должно быть противопоказано, так как основой этих высказываний является не тоска, а настороженность, опасения, страх, т. е. аффект иной модальности. В отличие от меланхолической, тоскливой тревоги только что описанные состояния можно было бы назвать боязливой тревогой, являющейся рудиментом страха.

Нельзя также не отметить, что центральный компонент депрессивного синдрома — тоска — также не абсолютно гомогенное переживание, оно лишь в основных чертах является общим для всех депрессивных больных. Здесь прежде всего важно установить интенсивность тоски, которую больные обычно хорошо градуируют: «Сосет под ложечкой по утрам», «Сосет, какая-то пустота в груди и тяжело, дышать нечем», «Как камень на груди навален», «Доктор, спасите, разрывает грудь, это нечеловеческие страдания». Часто, особенно в начале депрессии или в период наступившего улучшения, больные отмечают то время суток, когда им особенно плохо; обычно, как известно, это бывает в первую половину дня.

Интересно, что тяжесть, интенсивность переживания тоски, как правило, обратно пропорциональны подробности и выразительности описания. Обычно у малоэкспрессивных, немногословных больных мы узнаем о всей глубине и непереносимой тяжести страданий или лишь при облегчении состояния, или даже после выхода из психоза. Иногда они детально описывают и красочно характеризуют свою тоску. Некоторые объясняют свое немногословие, например, тем, что «нечего рассказывать, и так видно», «считал, что раз виноват — значит терпи, нечего в других жалость вызывать» и т. п.

Таким образом, многословные описания уже сами по себе могут рассматриваться как признак относительно слабой интенсивности «первичной» тоски. Обычно такая «первичная» тоска при определенных условиях хорошо поддается лечению антидепрессантами типа тофранила, ингибиторами моноаминоксидазы, хлорацизинном (в небольших дозах).

Однако встречаются больные, которые жалуются на «сосущую тоску», особенно по утрам, но наряду с этим много и подробно говорят о том, что они «страдают», у них «плохое настроение», так как они не могут отделаться «от мысли о своей неполноценности». «Я себя все

время анализирую и виню за это», «Конечно, у меня упадочное настроение, раз я что ни задумаю — ничего не получается».

Один из наших депрессивных больных говорил, что у него злоба на себя, что он «все перемалывает и перемалывает в голове, а толку никакого». У некоторых больных эти или сходные переживания сопровождаются чувством насильственности, внутреннего напряжения: «Я все время должна думать, анализировать, я все время в напряжении, я терзаюсь».

Итак, приходится наблюдать такие депрессивные состояния, в которых их центральный компонент — плохое, пониженное настроение как бы утрачивает свою цельность, однородность, непосредственность. В этом сниженном настроении удается выделить первичное чувство тоски, чаще телесно окрашенное и скупое словесно характеризуемое, и вторичное, связанное с отрицательной самооценкой: «плохое настроение», «страдание» или даже «злость». Иногда такую «смешанную структуру» плохого настроения удастся проследить на протяжении всей фазы и даже нескольких приступов болезни; у других больных она наблюдается лишь в дебюте депрессии, а затем нарастает «телесная тоска», которая как бы стирает все нюансы переживаний, поглощает их. Выбор лечебных мероприятий в таких случаях неомогенного снижения настроения зависит от того, какой компонент является определяющим. Во всяком случае, внутреннее напряжение или такие гетерогенные чувства, как раздражительность, злость, дают основания для сочетания антидепрессанта с менее седативно действующими нейрорептиками типа пропазина или стелазина; у больных с выраженной насильственностью переживаний мы видели хорошие результаты от назначения мепробамата или амизила (бенактизина).

Таковы те данные общей психопатологии депрессивных состояний, которые, как оказалось, имеют непосредственное значение для терапии. Направление анализа симптоматики, примеры которого были изложены, открывает возможности первичной ориентировки, необходимой для первоначальных лечебных назначений. На этом начальном этапе лечебные мероприятия можно рассматривать как «терапевтическую разведку». Реакции больного на лечебные препараты либо подтверждают наши предварительные гипотезы о психопатологической структуре заболевания, либо дают основания, чтобы отвергнуть их и, вместе с тем, пересмотреть намеченную систему лечения.

Таким образом, мы переходим от начального «разведывательного» ориентировочного этапа лечения к его развернутой стадии, в течение которой можно опираться на конкретный индивидуальный опыт, учитывающий фактическое влияние препарата на данного больного.

ФОРМЫ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРО-ПСИХОТРОПНЫМИ СРЕДСТВАМИ

До сих пор мы анализировали некоторые преимущественно «отдельные симптомы», наиболее часто встречающиеся при различных депрессивных состояниях. Нас интересовал вопрос о том, как соотносится внешность симптома, характер его предъявления с его истинной психопатологической сущностью, т. е. в конечном счете с его аффективной, а следовательно, и патофизиологической основой. Мы думаем, что такой анализ был необходим как этап в познании изучаемой психотической формы. Такой анализ симптомов давал и первые точки опоры для первоначального выбора лекарственного средства. Но, конечно, мы отдаем себе отчет в том, что, в общем, искусственно изолировали эти симптомы

как отдельные проявления болезни. Реально они включены в тот или иной синдром, составляющий главную симптоматическую основу болезни, общая картина которой представляет собой сочетание синдрома с дополнительными симптомами, тем или иным образом изменяющимися во времени.

Анализ симптома как некоей отдельности представляет большие трудности. Фактически приходилось для изучения даже элементарных психотических феноменов выяснять их связи с другими сторонами психической деятельности и с поведением в целом. Но, естественно, что главным направлением анализа не только сложных переживаний больного, но и первичных, элементарных нарушений аффективности является исследование того, как и в какой мере эти нарушения опосредствуются мышлением и, вместе с тем, как они воздействуют на формальную сторону мыслительного процесса и влияют на его содержание. Понятно, что такого рода анализ перерастает задачу изучения того или иного симптома и фактически представляет собой характеристику определяющих связей симптомов, а это и есть исследование симптома в рамках различных синдромов. При этом главные психопатологические задачи заключаются в установлении модальности, силы, физиогенности или вторичности ведущего аффекта, вместе с которым и под влиянием которого формируются другие компоненты синдрома.

Естественно, что правильное решение лечебной задачи зависит от того, насколько точно установлены эти исходные психопатологические данные и в какой мере адекватно подобрано лечебное средство. Однако в процессе лечения болезни, особенно такой, синдромологическая структура которой сложна, неравномерно охватывает различные стороны психической деятельности и разные уровни тех или иных систем мозга, фармакоагент неодномоментно и неодинаково интенсивно воздействует на все стороны патологического процесса. В связи с этим на каком-то этапе лечения лекарственный препарат получает для своего воздействия уже иную патологическую структуру, иную почву, иное «исходное состояние».

Теперь все обычно признают, что то или иное действие лекарства зависит от исходного состояния, но весьма редко учитывают, что это «исходное состояние» может быть «величиной переменной». Однако фактически именно поэтому, спустя известный срок применения фармакоагента, он начинает действовать иначе по сравнению с тем, когда лечение было начато: в это время лекарственное средство стало действовать на иную почву, на фактически новое исходное состояние, которое по-новому же стало определять действие лекарства или вовсе препятствовать его влиянию. В таких случаях мы иногда встречаемся со своеобразным отрицанием лекарством самого себя. Естественно, что все это требует бдительного наблюдения за изменениями в состоянии больного, в структуре его психопатологического синдрома с тем, чтобы, учтя эти преобразования, своевременно изменить лечебное назначение, тем самым обеспечив его эффективность.

Исходя из всех этих соображений, мы перейдем к изложению конкретных наблюдений.

Депрессивные состояния со страхом

Ряд обстоятельств требует выделения таких депрессий. Во-первых, можно напомнить, что сам «творец» маниакально-депрессивного психоза Крепелин описывал в рамках депрессивной фазы этого заболевания некоторые психопатологические оттенки. Он писал о «простом унынии,

душевной скорби с ощущением собственной несостоятельности», которое представляет собой «чувство недовольства с подавленностью» в отличие от «чувства недовольства с напряженностью, которое мы называем тревогой»¹. Крепелин учитывал, что «самым мучительным является страх перед теми опасностями, на которые больной обречен, по его мнению, собственными поступками»² (из ряда высказываний Крепелина явствует, что он резко не отграничивает страх от тревоги). К этой же точке зрения присоединился, как известно, и Ланге. Рассматривая эти оттенки патологических эмоций как симптомы депрессивных фаз, Крепелин считал, что «чаще всего тревога встречается при депрессивных стадиях циркулярного психоза, но вместе с тем наблюдаются многочисленные случаи, при которых она совершенно отсутствует»³.

Важно подчеркнуть, что именно эти психопатологические критерии послужили Крепелину основанием для градации депрессивных состояний. Он, как известно, отличал наиболее «легкие формы меланхолической депрессии», выражающиеся преимущественно в виде различных соматических сенсаций, *melancholia simplex*, где «дело не идет дальше простых идей греховности, в соединении с тревожными или ипохондрическими опасениями», *melancholia gravis*, о которой можно говорить «если к этому (т. е. к явлениям, свойственным простой меланхолии. — Т. Х.) вместе с ростом чувства тревоги присоединяются еще бред преследования и галлюцинации...»⁴.

Таким образом, Крепелин выделил *melancholia gravis* как форму депрессии, протекающую с выраженной тревогой и бредом преследования.

Мы сочли необходимым напомнить эти классические взгляды, так как некоторые современные авторы готовы рассматривать всякое появление бреда преследования или тем более галлюцинаций на фоне меланхолических переживаний как повод для диагностирования «шизоаффективной реакции» или депрессивно-параноидной шизофрении.

Даже Э. Блейлер с его склонностью к широкому диагностированию шизофрении, тем не менее, тщательно дифференцирует такие формы и сохраняет их в рамках маниакально-депрессивного психоза. Он опирается при этом на оценку состояния эмоциональной сферы и течение болезни как главные признаки. Блейлер⁵ приводит в своем руководстве историю болезни больного с депрессивной фазой маниакально-депрессивного психоза, у которого бред преследования на определенном этапе второго приступа «вытеснил» собственно меланхолические идеи обеднения. В этой связи уместно подчеркнуть, что выделение различных форм или подвидов меланхолии, которые описывались классиками психиатрии, теперь приобретает большое значение для терапии. Вспомним, например, отличия в показаниях для лечения заторможенной депрессии и депрессий со страхами [65, 68, 81, 82].

Мы в свое время также обнаружили и описали неоднородную реакцию на одномоментные (барбитал) и длительные терапевтические воздействия (сульфамиды, гематопорфирин, психотропные средства) различных форм тревоги, а также тех или иных синдромов, встречающихся в рамках атипичных форм маниакально-депрессивного психоза [45, 47, 48]. Недавно на это снова обратил внимание Е. С. Авербух [2].

¹ Э. Крепелин. Учебник психиатрии. М., 1910, стр. 245.

² Там же, стр. 242.

³ Там же, стр. 241.

⁴ Э. Крепелин. Введение в психиатрическую клинику. М., 1923, стр. 316.

⁵ E. Bleuler. Руководство по психиатрии. Берлин, 1920, стр. 389.

Депрессивные состояния типа крепелиновской *melancholia gravis* приобретают особое терапевтическое значение в настоящее время. Они представляют собой своеобразное сочетание собственно меланхолических (тоска, идеи малоценности) и тревожно-(страхо)-бредовых переживаний [1, 2, 8]. Выступая в тех или иных соотношениях в рамках целостной психопатологической картины, у разных больных они в соответствии с этим требуют для лечения выбора определенного средства. Такой выбор должен опираться на выяснение ведущего компонента синдрома.

Эта, не всегда легкая, психопатологическая задача в некоторых случаях весьма осложняется еще тем, что в процессе лечения *melancholia simplex* приобретает черты *melancholia gravis* со страхом и связанными с ним идеями преследования, а иногда и галлюцинациями. В других случаях в картине простой меланхолии по мере течения заболевания начинают преобладать деперсонализационные переживания или навязчивости и т. п. Нередко при этом трудно выяснить, спонтанная ли это динамика психоза или синдромологические изменения наступили под влиянием неэффективного, а может быть, и неправильного лечения. Для анализа этих вопросов мы проследим судьбу ряда таких больных.

Наблюдение 1. Больной Г., 1910 года рождения. Женат, доцент вуза. Находится под нашим наблюдением с 1958 г.

Отец и мать, родная сестра, дядя и тетя по линии матери страдали маниакально-депрессивным психозом.

Раннее развитие, период школьных лет, учеба в вузе — без особенностей. По характеру живой, энергичный, общительный, но со склонностью к мнительности.

Первый психотический приступ (в 17 лет), судя по описанию, протекал в форме меланхолического синдрома, но с идеями преследования. После него больной полностью поправился и успешно продолжал учебу. До 1958 г. перенес несколько кратковременных депрессивных состояний, возникавших преимущественно весной. В конце мая 1958 г. стал испытывать повышенную утомляемость, вялость, «сосало в груди», особенно по утрам. Появилась неуверенность в своих силах, стал по многу раз повторять конспекты лекций, проверять положения написанной книги. Сам тяготился этим, но и бороться был не в состоянии. Плохо ел, спал только после приема снотворных, появились запоры. Примерно спустя месяц указанные явления углубились: «На грудь навалился камень». Стал большую часть дня проводить в постели; говорил медленно, тихим голосом; совсем перестал спать; считал, что написанная книга никуда не годится, в ней множество упущений, он не может их исправить, он вообще не закончит книгу, его уволят, он никому не нужен. В таком состоянии больной начал лечиться гематопорфирином в форме ежедневных внутримышечных инъекций по 2 мл 0,2%-ного раствора. (Отечественный препарат был изготовлен по нашей просьбе Ленинградским институтом переливания крови и первоначально нами испытан [46]). На 12-й день больной почувствовал, что ему стало легче двигаться, говорить, охотнее вставал с постели, удавалось уговорить пойти гулять; ездил 2 раза в неделю в институт.

В последующем улучшение прогрессировало, хотя гематопорфирин вводился уже через день. Спустя 3 недели больной хорошо ел, спал без помощи снотворных, по своей инициативе выходил гулять, начал читать газету, журналы. Испытывал чувство тоски лишь по утрам и легче его переносил. Однако, несмотря на это, он еще продолжал мучиться неуверенностью, высказывал сомнения в судьбе своей книги. Правда, он

сам говорил об этом меньше, а затем лишь подтверждал существование этих мыслей в ответ на вопросы.

Через 2 месяца с небольшим после начала фазы больной полностью вышел из нее и уехал в отпуск. Затем вернулся к своей прежней работе, закончил монографию.

Вновь заболел в 1959 г., опять весной, но несколько позже, чем в предыдущий раз. Картина этой депрессивной фазы, в общем повторяя предыдущую, была несколько более тяжелой. По словам жены, в этот раз как-то быстрее «залег», стал молчалив и печален, жаловался на сосущую тоску, снова появилось полное неверие в свои силы и способности. Временами был тревожен, говорил по телефону тихим голосом, опасливо относился к соседке. Лечиться не хотел, так как считал, что он здоров.

При обследовании было обнаружено выраженное психомоторное торможение, скорбное выражение лица, высказывания с характером безнадежности и малоценности: «Жизнь в науке кончена, мне уже не подняться, каждому теперь ясно, что все это притворство». Аппетит отсутствует, запоры, плохой сон. Было снова предпринято лечение гематопорфирином. Но, несмотря на большие, чем в прошлый раз, дозы (3 и даже 4 мл на инъекцию), в течение 3 недель не удалось добиться эффекта. Складывалось даже впечатление, что торможение нарастало, а временами больной казался тревожным, даже испуганным. Он весьма глухо объяснял это опасениями каких-то «козней». В связи с этим вместо гематопорфирина был назначен мелипрамин, дозы которого в течение 5 дней были доведены до 250 мг в день (100 мг утром, 100 днем и 50 мг вечером).

Было решено лечить больного большими дозами мелипрамина, имея в виду то обстоятельство, что временами собственно депрессивные переживания замещались у него страхом и опасениями угрозы. Мы имеем данные относительно того, что при значительном увеличении доз мелипрамина (до 250—400 мг внутрь или 50—75 мг на инъекцию внутривенно) транквилизирующий эффект нарастает в большей степени, нежели антидепрессивный.

Действительно, улучшение у нашего больного началось с того, что у него совсем исчезли та тревожность и настороженность, которые обращали на себя внимание в течение этой фазы. Затем, примерно спустя две недели, он стал несколько активнее: его удавалось отправить гулять, он иногда просматривал газеты и к вечеру проявлял некоторую речевую инициативу; отмечал, что часов с 4 дня «тоска немного отпускает». Однако еще продолжал все так же настойчиво высказывать неуверенность в своей способности заниматься наукой, читать лекции...

Лишь после 5-недельного лечения мелипрамином, когда «сосание в груди» сохранялось только очень кратковременно по утрам, больной стал понемногу отказываться от своих идей малоценности, причем вначале лишь в форме «фигуры умолчания», и только поздней отказался от них вовсе и критически расценил. Общая длительность этой фазы — 9 недель.

Вернулся к своей обычной преподавательской деятельности и полноценно работал.

В сентябре 1960 г., когда он вернулся из отпуска, жена заметила, что стал менее активен, не выражал обычного для него желания ходить в гости, посещать театры, кино; жаловался на утомляемость.

В середине сентября был направлен со студентами в колхоз; высказывал сомнения в возможности справиться с этой задачей, особенно потому, что его работоспособность снизилась, а интересы как-то «при-

тупились, п
в постель»
выходить и
поделать н
ность, кото
Однаж
понял, что
Приех
что придет
преступлен
дома», его
всю ночь н
о своем «у
всей строго
Психи
лица нап
чивые пугл
Сознание я
вивает и л
отвечает на
ные идеи
товарищей
нимают это
гом винов
ник». Но т
меня муче
ведь иначе
Со сто
ния холе
Уже в
а выражен
ным. Конт
живании с
вает страх
об его вин
дом понял
щено о ра
главлял о
было ясно
вину. Зде
лять их и
сообщил,
врач, кото
Учиты
классичес
успешно л
большой д
дает мани
Синдр
некоторые
депрессии
какой из з
синдрома.
вожный, п
реживани

13 Зак. №

тупились, поблели». Уехав со студентами, работал мало — «все тянуло в постель». Спустя несколько дней залег в постель и вообще перестал выходить из дома. Считал, что делает преступление, но ничего с собой поделать не мог. Нарастали слабость и вместе с тем тоска и скованность, которые лишь к вечеру несколько ослаблялись.

Однажды вечером твердо решил уехать в Ленинград, так как понял, что «лучше нести ответственность, чем втирать очки».

Приехал в Ленинград вечером в страхе, так как «стало ясно, что придется отвечать за самовольный отъезд, как за государственное преступление»; считал, что дома «уже ждут агенты», ему «не видать всю ночь на ступеньках лестницы своего дома. Утром жене говорил о своем «ужасном преступлении», за которое он должен ответить по всей строгости закона, он готов к этому, так как сознает свою вину.

Психическое состояние при поступлении 24/IX 1960 г.: выражение лица напряженно-скорбное, но временами бросает исподлобья недоверчивые пугливые взгляды. Движения и речь замедленные, голос тихий. Сознание ясное, полностью ориентирован. В беседе сам тему не развивает и лишь односложно, как бы преодолевая какое-то затруднение, отвечает на вопросы. Тонем полной безнадежности высказывает различные идеи малоценности: «Симулянт, подвел студентов, обманул своих товарищей, ввел в заблуждение администрацию. Здесь тоже все понимают это, но почему-то выражают сочувствие». Он понимает, что кругом виноват, и ждет «заслуженной кары как государственный преступник». Но тут же с тревогой замечает: «Но вынесу ли я ожидающие меня мучения?» Да, у него «ужасное настроение, тяжесть в груди, но ведь иначе и быть не может».

Со стороны внутренних органов констатированы остаточные явления холецистита, запоры.

Уже в первые дни пребывания в стационаре нарастало торможение, а выражение лица становилось все более и более напряженно-тревожным. Контакт с больным был совершенно невозможен. При растормаживании смесью амитал-натрия с кофеином сообщил, что он испытывает страх, так как вокруг все делается для того, чтобы напомнить ему об его вине и еще обвинить в ужасных преступлениях. Он еще за городом понял, что его обвиняют в шпионаже, так как в газете было сообщено о разоблачении группы иностранных разведчиков, которую возглавлял он. Прямо именно о нем написано не было, но это и без того было ясно. Студенты трудились умышленно плохо, чтобы он понял свою вину. Здесь в отделении берут кровь у здоровых людей, чтобы умерщвлять их и обвинить в этом его. В ответ на соответствующий вопрос сообщил, что испытывает тоску, но сказал, что «это не депрессия», и врач, который так объясняет это состояние, просто его обманывает.

Учитывая изложенные данные (колебания настроения в прошлом, классические депрессивные фазы, которые мы сами наблюдали и успешно лечили антидепрессантами, полную сохранность личности при большой давности заболевания), было подтверждено, что больной страдает маниакально-депрессивным психозом.

Синдромологическая квалификация данного приступа вызвала некоторые сомнения: было ясно, что синдром конструировался на базе депрессии и переживаний тревоги и страха, однако возникал вопрос, какой из этих аффективных компонентов является ведущим в структуре синдрома. Было сделано допущение, что это синдром депрессивно-тревожный, центральным его компонентом являются меланхолические переживания, а страх и идеи преследования, будучи вторичными, зани-

мают соподчиненное положение. Исходя из этого, было решено лечить больного мелипрамином (тофранилом).

Имея в виду выраженность компонентов тревоги и страха, применялись большие дозы препарата — до 450 мг внутрь. Однако двадцатипятидневный курс лечения мелипрамином не дал эффекта. Больной продолжал оставаться напряженным. В его высказываниях теперь явно стали доминировать связанные со страхом идеи преследования: он погубил себя сам, так как его самообвинениям все поверили и теперь убеждены, что он действительно шпион, его будут преследовать, травить; он уже знает, что под видом вливаний его заразили сифилисом. Продолжал плохо есть, худел. Все это дало основание начать лечение аминазином до 525 мг в сутки внутрь.

Уже в первые дни лечения стал заметно спокойнее, исчезла напряженная мина страха, перестал испуганно оглядываться по сторонам; начал свободнее отвечать на вопросы, говорил, что ему «чуть-чуть спокойнее стало». Постепенно стал вступать в обсуждение высказываний, уступал некоторые из своих бредовых позиций. Однако все же еще оставался недоверчив, подозрителен и насторожен: не очень уверенным тоном, но все же говорил, что окружающие за ним следят. Получая в течение 2 недель одну и ту же дозу аминазина, очевидно, адаптировался к ней, так как наметилось обострение состояния. Оно выражалось в некотором усилении тревоги и оживлении идей преследования.

Переход на внутримышечные инъекции препарата вновь улучшил состояние больного: исчезло напряженное ожидание неотвратимой кары, мимика стала более спокойной и естественной, начал участвовать в трудовой терапии. Бредовые идеи сам не высказывал, но все же от них не отказывался.

Через месяц после начала лечения аминазином сообщил, что «исчезли плохое настроение и страх». Переживание виновности, мысли о преследовании «...отодвинулись, ушли в дебри, они далеко и не тревожат, но, когда вспоминаю о них, снова сомневаюсь». Иногда еще отказывался поцеловать жену, так как не был уверен, не заразит ли ее сифилисом.

Так как, несмотря на улучшение настроения, отмечались вялость, расслабленность, неохота к труду, сонливость, было решено выяснить, являются ли эти симптомы остатками депрессии или они вызваны относительно большими дозами аминазина. Оказалось, что после начала снижения доз аминазина, которое было начато 3/XI, указанные явления стали быстро регрессировать, нарастала активность, желание выписаться, приступить к работе. Однако критическое отношение к перенесенной болезни стало достаточно полным и устойчивым лишь к началу декабря. Перед самой выпиской больной еще высказывал опасения, связанные с тем, как его встретят на работе, что он расскажет о своей болезни, не возьмут ли на его место другого и т. п. Однако и эти опасения сгладились, и больной был выписан 26/XII 1960 г. совершенно здоровым, вернулся в семью, проявлял нежную заботу о сестре, читал лекции, вел семинары...

Спустя полгода, в связи с неприятностями на работе, снова заболел. Фаза, как обычно, началась с чувства слабости, вялости, нараставшей тоски по утрам, неуверенности в своих силах, служебных перспективах (для этого были некоторые реальные основания) и т. п. Попытка продолжать работать, однако описанные переживания стали окрашиваться чувством страха, недоверием к окружающим, которые «намекали о своих замыслах». В связи с этим больной перестал ходить на работу, не ел, не спал и был помещен 17/VI 1962 г. в институт.

В инст
торное тор
появляется
сивные иде
защиту и т
шепотом со
врачи пом
привлекут
исхудание
явно доми
ному амин
депрессант
неэффекти

Действ
200 мг ам
обнаружил
полностью
няя тоскл
но сонлив
ния с дей
аминазин
подавлен
давленнос
смастрива
действия
чить боль

С 29
100 мг),
напряжен
ва вернул
мере нар
улучшал
пережива

Но н
побыстре
улучшени
четать л
по 600 м
день все
доза ам
чтобы до

Бол
хом вы
новую п
высокую

Обо
жде все
заболева
явлений
жений
фазы, к
ческими
тосклив
всегда
начале

В институте, как обычно, в ясном сознании; выраженное психомоторное торможение; мимика скорбная, тревожная, временами на лице появляется выражение ужаса. В беседе с врачами высказывает депрессивные идеи (его состояние безнадежно, он подвел товарищей, сорвал защиту и т. п.), но жене, с многочисленными намеками и умолчаниями, шепотом сообщает о том, что его хотят подвести, за ним следят, так как врачи помнят, что он рассказывал в прошлом о своем шпионаже, его привлекут к ответу, жена тоже пострадает... Плохой сон и аппетит, исхудание. Опираясь на психопатологическую картину фазы, в которой явно доминировал страх и идеи преследования, мы назначили больному аминазин. Это было сделано без предварительных «проб» с антидепрессантами, так как опыт лечения предыдущей фазы уже показал неэффективность такого направления терапии.

Действительно, спустя несколько дней, когда больной получал 200 мг аминазина внутрь, уже существенно снизилось напряжение и обнаружились суточные колебания настроения. Но лишь через месяц полностью исчезли страх, идеи преследования, почти сгладилась утренняя тоскливость. Однако больной жаловался на вялость и апатию, но сонливости у него не наблюдалось. Сам больной связывал эти явления с действием аминазина (400 мг в сутки внутрь). Снижение доз аминазина не ослабило, а усилило указанные проявления с появлением подавленности. В связи с этим было решено, что вялость, апатию, подавленность, а также утрату освежающего влияния сна следует рассматривать как остаточные симптомы депрессии, а не как результат действия аминазина. В этих условиях естественно было попытаться лечить больного антидепрессантом.

С 29/VIII он начал получать утром и днем мелипрамин (150 и 100 мг), а на ночь 175 мг аминазина. Однако это вызвало появление напряженности и страха. Тогда после такого 12-дневного курса мы снова вернулись к лечению аминазином. Этот препарат, действительно, по мере наращивания доз, с каждым новым увеличением толчкообразно улучшал состояние больного, как всегда, прежде всего избавив его от переживаний страха и тревоги.

Но наступило начало учебного года, и больному было очень важно побыстрее вернуться на работу. Поэтому, несмотря на продолжающееся улучшение, в целях ускорения процесса выздоровления, мы решили сочетать лечение аминазином с электросудорожной терапией. Принимая по 600 мг аминазина в день, больной получил (начиная с 1/IX) через день всего 2 сеанса ЭСТ (в день, когда больной получал ЭСТ, утренняя доза аминазина отменялась). Этих двух сеансов оказалось достаточно, чтобы добиться полного выхода из фазы.

Больной 9/XI 1962 г. выписался, приступил к работе, которую с успехом выполняет. Его книга получила хорошие отзывы. Разрабатывая новую правовую проблему, он написал ряд больших статей, получивших высокую оценку. Не болеет уже в течение 3 лет.

Обобщая данные этой многолетней истории болезни, следует прежде всего обратить внимание на большую динамичность симптоматики заболевания. Она обнаруживается и в изменении психотических проявлений, наблюдаемых на различных этапах каждой фазы, и на протяжении всего заболевания от приступа к приступу. Все депрессивные фазы, которые мы наблюдали, дебютировали преимущественно астеническими проявлениями вместе с легкой, главным образом утренней тоскливостью. На этой базе относительно элементарных нарушений всегда появлялись более сложные переживания неуверенности. В самом начале они имели форму навязчивостей, но всегда вскоре приобретали

характер идей малоценности, которые разворачивались на фоне усиления тоски и торможения.

Вторая из наблюдавшихся нами фаз отличалась появлением некоторой тревожности, недоверчивости, подозрительности, которые, однако, не заняли доминирующего положения в синдроме.

В конце лечебного регресса фаз можно было снова наблюдать короткий период астении с навязчивой неуверенностью. Но последние две фазы отличались явным нарастанием тревоги и страха и появлением формировавшихся на этой основе идей преследования.

Важно подчеркнуть, что дебют обеих этих последних фаз развивался в форме астено-депрессивного синдрома. Однако тоска и связанные с ней депрессивные переживания были выражены сильно, причем интенсивность их быстро нарастала. На определенном этапе этих фаз идеи самообвинения и тоска были как бы вытеснены страхом и бредом преследования. Возможно, что этот страх является вторичным психопатологическим образованием, поскольку он по смыслу и хронологически вытекает из идей самообвинения: «Я государственный преступник, меня должны покарать, но выдержу ли я мучения, это страшно». В последующем возникают уже непосредственно связанные со страхом идеи преследования: его обвиняют в том, в чем он считает себя неповинным, например, в том, что он умерщвляет больных, его заражают сифилисом (но это специальный вопрос; он нуждается в более подробном обсуждении на основе анализа дополнительного материала). В соответствии с особенностями психопатологической картины фазы лечебный эффект оказывали различные средства.

Первая депрессивная фаза, которую мы наблюдали, протекала в форме классической крепелиновской «простой меланхолии» и хорошо поддавалась лечению таким мягким биологическим, преимущественно антиастеническим средством и вместе с тем антидепрессантом, как гематопорфирин [75, 24, 41].

Вторая фаза, также представлявшая собой синдромологически простую меланхолию, отличалась тем, что ее меланхолический синдром был несколько окрашен тревогой и недоверчивостью. В этом случае гематопорфирин уже не дал результатов. Адекватным лечебным средством для депрессивной фазы, с меланхолическим синдромом оказался мелипрамин, применявшийся в средних дозах. Тревожность и недоверие были выражены нерезко, не определяли всей психопатологической картины. Синдром был меланхолический с тоской в качестве ведущего компонента, а другие симптомы лишь осложняли картину и, занимая соподчиненное положение, не оказывали в этом своем качестве влияния на «терапевтическую чувствительность» меланхолического синдрома.

Однако в 3-й из наблюдавшихся нами фаз было сделано допущение, согласно которому синдром квалифицировался как депрессивно-тревожный. В соответствии с этим была предпринята попытка снова лечить больного мелипразином. Препарат применялся в больших дозах в целях усиления транквилизирующего эффекта. Но существенных результатов получено не было. Вместе с тем, наступила отчетливая консолидация бреда преследования, который стал явно преобладать в картине, вытесняя собственно меланхолические переживания.

В свете этих данных первоначальное представление о депрессивности как ведущем компоненте синдрома должно было быть пересмотрено: преобладание страха и бреда преследования давало для этого убедительные основания. Действительно, назначение аминазина — адreno-литика и транквилизатора — вызвало относительно быстрое ослабление страха и регресс идей преследования. Интересно отметить, что привы-

вание к неизменной дозе аминазина вызвало некоторое оживление тревоги и бреда; увеличение доз снова возобновило регресс симптоматики, причем, как всегда, бредовые идеи отставали в своем обратном развитии от аффективных нарушений, которые редуцировались раньше и полнее.

Такая отчетливая зависимость хода выздоровления от дозы аминазина является убедительным свидетельством того, что мы наблюдали не спонтанное выздоровление, а регресс болезни, вызванный лекарственными средствами. Однако на определенном этапе выздоровления большие дозы аминазина стали оказывать отрицательное влияние, вызывая своеобразное астеническое состояние. Оно могло быть и естественным концом депрессивной фазы, который нередко повторяет ее начало, но могло вызываться и аминазином, дозы которого, на фоне нормализующегося функционального состояния мозга, стали, возможно, оказывать выраженное депримирующее влияние. Можно было бы априори склониться к последнему предположению, так как у больного развивалась сонливость и расслабленность, которых не было в его астеническом дебюте фазы (сонливость вообще наблюдается лишь при некоторых особых, редко встречающихся депрессиях [87, 89]). Действительно, снижение доз аминазина явно улучшило состояние больного, избавив от тяготившей его расслабленности и сонливости.

Располагая опытом наблюдения и лечения предыдущих фаз, мы сразу расценили 4-ю фазу как тревожно-депрессивную и выбрали в качестве лечебного средства аминазин. Он оказался весьма эффективным, быстро смягчив основные проявления болезни — страх и идеи преследования, одновременно выявив депрессивные компоненты синдрома. Интересно, что и эти последние, в том числе и тоскливость, почти полностью исчезли после месячного лечения аминазином вслед за редукцией страха и идей преследования.

Таким образом, депрессивные компоненты, будучи включены в целостную структуру тревожно-меланхолического синдрома, обнаружили терапевтическую чувствительность, свойственную главным компонентам синдрома — тревоге и страху, и были устранены не антидепрессантом, а аминазином. К моменту исчезновения основных проявлений болезни снова появились вялость и апатия, отсутствие удовлетворения от ночного сна. Мы квалифицировали эти симптомы как «депрессивный хвост» и попытались устранить эти явления антидепрессантом — мелипрамином. Однако выяснилось, что этот препарат способствовал появлению страха и идей преследования. Возобновление терапии аминазином снова устранило эти центральные компоненты синдрома и вместе с тем явно ослабило астенические проявления.

Следовательно, особенности лечебного регресса и этой фазы подтверждают решающее значение центральных компонентов синдрома, как определяющих терапевтическую судьбу и соподчиненных симптомов даже в таких случаях, когда сами по себе, встречаясь отдельно в рамках меланхолического или астено-депрессивного синдрома, эти симптомы (астения, навязчивости) воздействию данного психотропного средства (нейроплегика — аминазина) не уступают. Очевидно, это связано с тем, что патофизиологические нарушения, лежащие в основе аффекта страха, являются доминантными и как таковые определяют не только сущность и «терапевтическую чувствительность» однозначных психопатологических проявлений (страх, идеи преследования), но и втянутых в эту доминантную структуру других нарушений (депрессия, астения).

Во всяком случае здесь практически важно подчеркнуть терапевтически несомненно оправданные поиски ведущего компонента синдрома

и наблюдения за его преобразованиями, наступающими в процессе лечения. Эти данные помогают выбрать адекватное лекарственное средство и, следуя за изменениями психопатологической картины, применять новые препараты, эффективно воздействующие на психотические проявления.

Опираясь на такого рода наблюдения, было решено проанализировать другие случаи неудачного лечения больных с депрессивными фазами маниакально-депрессивного психоза. Мы исследовали таких больных, которые длительное время находились под наблюдением и имели классическую психопатологию, характерную для *melancholia simplex*, но вместе с тем плохо или вовсе безуспешно лечились антидепрессантами.

Представляем историю болезни одного из таких больных.

Наблюдение 2. Больной Г., 1906 года рождения. Происходит из семьи, в которой отец, сестра и брат страдали маниакально-депрессивным психозом. Родился в срок; раннее развитие, школьные годы особенностей не представляют. По характеру деятельный, настойчивый, веселый, общительный, слегка мнительный.

Впервые перенес депрессивное состояние в 1942 г. Лечился симптоматически в течение 3 месяцев в стационаре. Вторично заболел в 1950 г., вскоре после перенесенного инфаркта миокарда. Картина депрессии была весьма типичной, но окрашивалась ипохондрическими опасениями за состояние сердца. Возможно, что это было связано с выраженной предсердечной тоской, которая идентифицировалась с болями в сердце. Лечился симптоматически, продолжительность фазы — около 5 месяцев. Третья фаза началась в марте 1961 г. и протекала с телесно окрашенной тоской, идеями малоценности, бесперспективности. Состояние психомоторного торможения часто прерывалось ажитацией, опасениями за свое благополучие, мольбами о помощи.

Больной начал лечиться мелипрамином 1/VIII 1961 г. Но после 1½-месячного лечения (больной получал до 450 мг препарата в сутки внутрь) существенных изменений в состоянии не произошло, если не считать некоторого улучшения сна и общего смягчения тяжести депрессивных переживаний. Это выражалось снижением ажитации, меньшей «приставучестью» больного. Вместе с тем, основные проявления депрессии оставались неизменными; они даже как-то стереотипизировались, и больной производил впечатление человека, полностью погруженного в свои переживания безнадежной обреченности. Продолжая рассматривать состояние больного как классическую депрессивную фазу, мы не оставляли попыток лечить его мелипрамином. В целях повышения эффективности мы то резко повышали дозы (до 525 мг в сутки), то снижали их до 125 мг. Имея в виду сохраняющиеся опасения, которые иногда продолжали выражаться и в приступах ажитации, больному был назначен малый транквилизатор — андаксин. Больной получал его по 400 мг 3 раза в день в промежутках между приемами мелипрамина и на ночь. Состояние больного очень медленно и очень постепенно улучшалось. Вместе с тем, не было впечатления, что благоприятные изменения в состоянии больного соответствовали активности терапевтических мероприятий (зигзаги, значительное наращивание доз и т. п.). Скорее можно было думать о постепенном выходе из фазы. Достаточно в этой связи указать, что больного оказалось возможным выписать лишь через 2½ месяца после начала лечения мелипрамином.

Следует отметить, что на последнем этапе лечения в психопатологической картине преобладали навязчивые опасения: «Уживусь ли с соседом, как мне поступить с его вещами, удастся ли поменять квартиру».

Временами в связи с этими опасениями был двигательно беспокоен. Заметим, кстати, что этими же явлениями началась описываемая фаза.

Общая продолжительность этого приступа болезни — 8 месяцев. В 1962 г. снова перенес депрессию, но лечился амбулаторно.

Пятая фаза возникла в августе 1963 г. Она дебютировала ухудшением сна, чувством тяжести в груди. Больной опасался, что заболит депрессией, пытался бороться с этими мыслями и состоянием, но безуспешно.

При поступлении в институт (4/IX 1963 г.) выражение лица грустное, плечи опущены, говорит тихим голосом, движения несколько замедленны. Жалуется на чувство сосущей тоски в груди, высказывает идеи малоценности: «подвел семью, работу», он человек «безвольный, ничемный». В беседе немногословен, в ответ на успокаивающие заверения безнадежно машет рукой, часто с выражением обреченности и страха говорит: «Будете электрошок делать?» Отрицательному ответу врача явно не верит.

И в этот раз мы квалифицировали синдром как меланхолический и решили снова попытаться лечить больного антидепрессантами, предполагая, что слабая эффективность мелипрамина в прошлый раз была, возможно, связана с тем, что мы прибегли к нему лишь спустя 5 месяцев после начала приступа болезни. Однако 11 внутривенных капельных вливаний больших доз (90—750 мг) ниамида (ингибитор моноаминоксидазы), который лишен транквилизирующего эффекта и показан как чистый антидепрессант-активатор (см. об этом в статье Ю. Л. Нуллера в данном сборнике), не только не дали никакого эффекта, но депрессивное состояние продолжало углубляться. Это происходило в период введения препарата на протяжении 18 дней и тогда, когда его применение было прервано и больной ничего не получал в течение 10 дней. В это время у больного усилилась тоска, двигательное беспокойство, и вместе с тем он как-то меньше стал делиться своими переживаниями, лишь время от времени опасливо осведомляясь о предстоящем лечении электрошоком и недоверчиво встречая успокоительные заверения врача.

Бредовые идеи малоценности как-то своеобразно «материализовались»: у больного удалось выяснить, что он боится «заразить окружающих вшами, которые завелись в бровях» (!). От обсуждения этих своих идей больной уклонялся, не удалось также выяснить давность появления указанных мыслей. Все это вызвало определенную настороженность: можно было опасаться, что в меланхолическом синдроме появляются некоторые инородные черты. В связи с этим было решено еще раз проверить возможность использования мелипрамина. Он применялся в форме утренних (75 мг) и дневных (75 мг) внутримышечных инъекций, а также приема внутрь (75 мг) в течение 2 недель. Однако вслед за этим, наряду с тоской, выражением обреченности, усилилась отгороженность, появилась настороженность. При расспросах удалось выяснить, что у больного имеется бред преследования: он считает, что его принимают за спекулянта, специально испытывают, вливая воду вместо лекарства; собираются передать следственным органам. Он ожидает, что это вот-вот случится, страшится этого... После отмены утренней дозы мелипрамина напряжение и страх уменьшились, но содержание бредовых идей не изменилось.

Через 3 недели мелипрамин был постепенно отменен, и, так как в психотической картине стал явно преобладать страх и идеи преследования, больному был назначен аминазин. Он получал его внутрь 75 мг утром, 25 мг днем и 150 мг пропазина на ночь. Спустя 7 дней было от-

мечено ослабление напряженности, исчезновение страха, перестал говорить об «испытаниях», подозрениях в спекуляции. Стал мягок, доступен и приветлив, но уклонялся от всякого обсуждения своих прежних высказываний. Одновременно стал отмечать, что чувство тоски остро испытывает по утрам, а к вечеру оно ослабевает. Спустя еще неделю преобладающим стало хорошее настроение, которое лишь изредка вдруг прерывалось кратковременным «нытьем в сердце». Затем исчезли все проявления болезни. Говорил, что чувствует себя, «как Христос». Однако, несмотря на это, достаточной критики к идеям преследования не имел. Длительность всей фазы $3\frac{1}{2}$ месяца.

Лишь спустя несколько недель, будучи в слегка приподнятом настроении, сообщил, что он «понял что к чему», и рассказал, что скоро после начала фазы он стал испытывать, наряду с тоской и чувством вины, безнадежности своего заболевания, «какое-то внутреннее напряжение», почувствовал, что с ним «что-то произойдет нехорошее, что дело идет к концу», он считал, что ему «будут делать электрошок, чтобы избавиться». Тогда же задумывался о себе и решил, что его «подозревают в спекуляции, испытывают» и т. п. Эти переживания «были страшнее, чем тоска, о ней меньше думал, а может быть, и чувствовал ее меньше». Утверждал также, что и в предыдущий раз, когда лежал в институте, все время боялся, что с ним «что-нибудь сделают», и опасался электрошока, как угрозы избавиться от него — уничтожить.

Обобщая данные этого наблюдения, считаем наиболее важным подчеркнуть, что две последние внешне сходные депрессивные фазы продолжались различное время: предыдущая, которую мы лечили антидепрессантом (мелипрамином) и малым транквилизатором (андаксином), длилась 8 месяцев, причем активное лечение длилось $2\frac{1}{2}$ месяца; вся последняя фаза тянулась лишь $3\frac{1}{2}$ месяца, при этом выздоровление началось только после применения аминазина, который давался всего в течение 20 дней. Таким образом, следует признать, что лечение, осуществлявшееся во время последнего приступа, было более эффективным. Очевидно, что сокращение длительности данной фазы связано с тем, что мы раньше выявили ее истинную психопатологическую структуру. В ней, как мы видели, стала доминировать аффективность не меланхолической, а иной модальности. Ее внешним выражением были идеи преследования, которые заняли господствующее положение в синдроме. Это и дало нам основание считать, что их аффективной основой является страх, и перейти от лечения мелипрамином к применению аминазина. Такое изменение системы лечения оказалось успешным.

Однако важнейшей задачей, которую необходимо решить, пользуясь материалом наблюдений за развитием и регрессом данной фазы, является раскрытие истинного содержания переживаний больного в период предыдущей фазы. Из разъяснений больного явствует, что в его переживаниях и тогда доминировала уверенность в том, что существует угроза его жизни, как и в последнюю фазу. Все же во время последнего приступа он в конце концов прямо об этом сказал, чего раньше не делал. Может быть, это произошло потому, что мы активно не способствовали тому, чтобы больной полно раскрыл свои переживания, так как, зная давно психопатологическую картину его заболевания, не видели да и не искали признаков ее изменения. Между тем, в свете новых фактов следует признать, что такие признаки существовали и раньше. В этой связи нельзя не вспомнить то чувство обреченности, которое было отмечено и во время предыдущей фазы и которое отчетливо было выражено в период последнего приступа, предшествуя раскрытию идей преследования. Тогда мы не придали ему должного значения. Между тем, оче-

видно, что переживание обреченности есть форма пассивной реакции на какую-то угрозу, идущую извне (и это самое главное), реакции, которая может свидетельствовать или о нежелании бороться, или о невозможности это сделать. Наш больной, по всей видимости, хотел бороться, так как он просил не делать ему шока, но вместе с тем он не надеялся на удовлетворение этой просьбы, видел безнадежность положения, тяжесть. Очевидно, что этот характер переживания должен быть всегда заподозрен в таких случаях, когда в высказываниях больного отражаются не только идеи самообвинения и самоуничтожения, но и утверждения с характером бесперспективности (например: «Мне не поправиться, все ваши старания напрасны»), а особенно обреченности (например: «Что же мне делать — все равно жизнь кончена, мне уже отсюда не выйти»), которая отражается и в поведении.

Переживание обреченности выражает не отношение больного к самому себе, не изолированную оценку своих собственных перспектив, вытекающую только из отрицательной самооценки, оно есть отражение оценки и отрицательного, угрожающего отношения к нему и действий окружающих. В основе такой структуры переживания лежит не депрессивный или, во всяком случае, не чисто депрессивный аффект, а и страх или тревога. В пользу того, что у нашего больного была именно эта последняя структура переживания, которая притом, очевидно, была господствующей в синдроме, говорит и то обстоятельство, что чувство обреченности раскрылось как явно связанное с идеями преследования во время последней фазы, и то, что обе фазы не поддавались лечению антидепрессантами, и что последний приступ, как это и следовало ожидать, хорошо уступил лечению аминазином.

Большой интерес для анализа истинного значения психомоторного торможения как критерия-показания для лечения антидепрессантами представляет следующая история болезни.

Этого больного, лечившегося в одной из городских психиатрических больниц, мы консультировали после того, как он совершил ряд тяжелых суицидных попыток.

Наблюдение 3. Больной Р., 1939 года рождения, студент. Дядя и бабушка по линии отца страдали депрессивными приступами. В раннем и последующем развитии больного нет ничего заслуживающего внимания. Отличался хорошими способностями, был физически крепким.

По характеру живой, общительный, энергичный, неунывающий.

В детстве некоторое время страдал сном, в двухлетнем возрасте перенес брюшной тиф; колебаний настроения не было. После окончания военной службы был направлен в 1962 г. в порядке поощрения в вуз. Много занимался, так как приходилось наверстывать пробелы в общем образовании. Увлёкся девушкой, стал меньше заниматься, несколько отстал от товарищей, пытался нагнать, но появилась апатия, ухудшился аппетит, сон. Временами испытывал какой-то безотчетный страх. Старался хорошо заниматься, но не мог. Появилось чувство тоски. Вместе с тем стал «понимать», что он не имеет способностей, что ему не кончить института, что он должен был не заниматься, а работать. Усиливалось сознание своей вины перед институтом, матерью. Считал, что он не заслужил права есть и в связи с этим и отсутствием аппетита перестал принимать пищу. Вскоре появились мысли о том, что он «недостоин жить». Пытался покончить с собой, бросившись под трамвай, но получил только ушибы, тогда бросился в реку Фонтанку, откуда его извлекли пожарные. После осмотра врачом-психиатром был направлен в психиатрическую больницу 10/1 1963 г.

Психическое состояние в больнице: выражение лица печальное, скорбная поза — почти не двигается, голос тихий, на вопросы чаще вовсе не отвечает или отвечает с большой задержкой, медленно. После внутривенного введения смеси (амитал-натрий — 2 мл — 10%-ный раствор и кофеин 1,5 мл — 10%-ный раствор) растормозился и сообщил изложенные выше данные о развитии своего нынешнего состояния. Рассказал о том, что испытывает гнетущее чувство тоски и вины. Убежден, что «неправильно прожил жизнь». Со страхом осведомился, не будут ли его судить. Повторил вопрос и при свидании с матерью, утверждая, что он «плохой, ничего не умеет делать, жил за счет государства».

Невропатолог и терапевт никаких существенных отклонений у больного не обнаружили. Артериальное давление 110/60.

Заболевание было квалифицировано как депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза. Больному было назначено лечение комплексом витаминов группы В (парентерально) и инсулин в малых дозах. Под его влиянием торможение несколько ослабело, но никаких принципиальных изменений в состоянии больного не произошло.

Вечером 20/I 1963 г. заявил персоналу, что предстоящая ночь «последняя», а утром с разбегу ударился головой о стену, получив при этом трещину в области чешуи лобной кости.

После амитал-кофеинового растормаживания сообщил, что медсестра вчера вечером сказала, что он получает последнюю таблетку, это значит, куда-то должны увезти, убежден, что его «ждет казнь», он ее заслужил, но чтобы «не жить в ожидании», решил покончить с собой. Вне действия растормаживающей смеси остается крайне заторможенным; при расспросах говорит о тоске, высказывает различные идеи малоценности; ест по принуждению.

Расценив состояние больного как классическую депрессивную фазу с меланхолическим синдромом и выраженным торможением, врачи больницы решили лечить его мелипрамином. Уже на 6-й день больной получал по 50 мг утром и днем внутримышечно и 75 мг вечером внутрь. Однако через 7 дней после начала лечения больной, снова вырвавшись из рук персонала, опять ударился головой о стену. После этого мелипрамин был назначен по 50 мг 3 раза в день внутримышечно.

Через 10 дней отмечено продолжающееся торможение при неизменности депрессивных идей. Внутримышечные инъекции мелипрамина были заменены троекратным внутренним приемом (по 75 мг, а затем через 2 дня по 100 мг 3 раза в день). В записи от 4/II 1963 г. отмечено некоторое оживление, интерес к чтению, но вместе с тем и сохраняющееся психомоторное торможение, угнетенное настроение, а также регистрируется замечание больного о том, что «самое страшное еще остается впереди». На следующий день (5/II), после растормаживания, рассказал о том, что персонал к нему плохо относится, специально старается причинить боль, не попадая в вены. Врачи лгут не только ему, но и другим больным: обещают выздоровление, но на самом деле медленно умерщвляют, искусственно кормят, чтобы растянуть желудок, помешать работе сердца. Давно ожидает казни, но сегодня она состоится с экспериментальной целью. Он понял это, так как дежурный врач спросил: «Где больной Р?». Говорил, что ему тревожно. Наряду с этими идеями преследования, высказал в ответ на соответствующие вопросы врача прежние мысли о своей неполноценности, никчемности; утверждал, что недостойн лечения. Сказал, что считает себя больным, его болезнь выражается в «упадке духа».

Имея в виду это новое ухудшение состояния, лечащий врач решил назначить больному андаксин (по 2 таблетки 3 раза в день), а через

3 дня вновь перевел больного на внутримышечные инъекции мелипрамина (75 мг утром и днем и 50 мг вечером). Несмотря на это комбинированное лечение, через 3 недели состояние больного радикально не изменилось: хотя больной стал менее заторможен, но продолжал высказывать и идеи малоценности, и опасения, связанные с ожиданием казни. Следует, однако, отметить, что в высказываниях больного день ото дня все более и более выступали на передний план опасения, тревога, страх перед казнью. Так, в записи от 23/II 1963 г. врач отмечает, что больной тяжело вздыхает, ожидает тяжелых пыток, окружающие намекают на предстоящую казнь. Пытки будут более продолжительными, если он останется физически крепким. Этим объясняет свое нежелание есть. Пищу считает отравленной. Просит назначить казнь на день его рождения, т. е. через неделю. Для того, чтобы убедиться, выдержит ли пытки, прокусил себе кожу на предплечье. Замена приемов андаксина инъекцией аминазина на ночь с одновременным наращиванием доз мелипрамина (125 мг утром и днем и 50 мг вечером) эффекта не дали. Не улучшило состояние больного и сочетанное лечение мелипрамином и аминазином (утром мелипрамин 100—125 мг внутримышечно или 150 мг внутрь, днем 75 мг и на ночь 100 мг аминазина внутримышечно).

Здесь следует отметить, что к началу марта депрессивные идеи вовсе исчезли из высказываний больного, прочно замещаясь страхом и бредом преследования. Больной не устает говорить об ужасных пытках, казни... Он ждет их со страхом. Стонет, умоляет отсрочить муки хотя бы на день, не пытаться, дать еще пожить (записи от 8, 9, 11, 13/III).

На этом этапе больной был показан нам, и мы смогли проанализировать историю его болезни и лечения.

Диагностика (маниакально-депрессивный психоз) не могла встретить каких-либо возражений, синдром, действительно, следовало первоначально трактовать как меланхолический, торможение было резко выражено. Таким образом, все показания для лечения именно мелипрамином были как будто налицо. И все же, несмотря на энергичное и последовательно осуществлявшееся лечение этим препаратом, состояние больного ухудшилось. Он продолжал стремиться к самоубийству, отказывался от еды, плохо спал. Однако обращало на себя также внимание не только количественное нарастание болезненных проявлений, но и качественное изменение психопатологической структуры. Оно стало совершенно отчетливым к началу марта, когда собственно меланхолические проявления оказались вовсе вытесненными тревогой с идеями преследования и страхами. Теперь больной не только не стремился к смерти, но страшился ее, просил дать ему пожить «хоть денек».

Исходя из наших прежних наблюдений и тех историй болезни, которые были приведены выше, было естественно рекомендовать отменить антидепрессант и лечить больного аминазином. Мы посоветовали давать больному аминазин внутривенно в нарастающих дозах (по 25—50—75 мг на глюкозе утром и днем и 100 мг на ночь внутримышечно). Такая система была применена потому, что больной находился в крайне тревожном состоянии и было важно получить возможно более быстрый и радикальный эффект. Он, как и следовало ожидать, действительно и сравнительно скоро наступил. Некоторых деталей выздоровления мы коснемся позже, сейчас же важно выяснить, почему в этом случае классической депрессии с торможением антидепрессант не дал ожидаемого эффекта, несмотря на то, что, как это общепризнанно, такого рода депрессивные фазы считаются прямым и бесспорным показанием для лечения мелипрамином.

Если внимательно проследить ход болезни, постепенно возвращаясь к ее истории, то можно заметить, что тревога, идеи преследования, страх в достаточно отчетливой форме были уже обнаружены при растормаживании, произведенном еще в январе. Но в это время они выступали наряду с выраженными меланхолическими переживаниями, и поэтому было еще неясно, нужно ли рассматривать этот страхо-параноидный компонент синдрома как ведущий. Но последующее развитие событий показало, что именно такое заключение все-таки было бы, очевидно, правильным и на том более раннем этапе формирования симптоматики.

Мы говорим об этом периоде с такой оговоркой потому, что с момента поступления в больницу заторможенный больной, жалуясь на тоску, все же утверждал, что его ожидает казнь, и боялся ее. Если вернуться к самым начальным проявлениям болезни, то и здесь мы находим указания на то, что в ее дебюте отмечались две линии: апатия, тоска, идеи малоценности, а также и «безотчетный страх». Очевидно, что это тот самый безотчетный страх, который вскоре получил фабулу в форме ожидания казни, а затем вовлекал в свое русло все новые и новые опасения и идеи: пытки, «медицинские издевательства», отравление и т. п. Однако, если ведущий, определяющий характер страха и идей преследования в синдроме не вызывал сомнений в тот поздний период, когда мы видели больного, есть ли основания придавать практическое значение как критерию для выбора терапевтического агента раннему безотчетному страху, который, казалось, совсем не занимал ведущего положения в массивном меланхолическом синдроме с торможением? Очевидно, на этот вопрос следует ответить положительно. Нас убеждает в этом не только указание самого больного на безотчетный страх, который он испытывал с самого начала болезни, но и ни с чем не сравнимое поразительное упорство в осуществлении своих суицидных намерений, которые отнюдь не вытекали из тяжести собственно меланхолических переживаний: больной никогда не говорил, как это делают депрессивные больные, что непереносимо тягостная тоска, невыносимые страдания или необходимость избавить окружающих от себя вынуждали его стремиться к самоубийству. Вместе с тем, он почти перед каждой суицидной попыткой или после нее говорил о «последней ночи», о суде, предстоящей казни, о невыносимости ее ожидания... Словом, он был во власти таких идей и намерений, которые диктовались не тоской, а страхом. Не существующие страдания в данное время, а страх перед предстоящими мучениями вынуждали его предпринимать все новые и новые суицидные попытки.

Напомним, что однажды он, желая испытать свою выносливость к предстоящим пыткам, даже искусал себе руку. Все это и убеждает нас в том, что с самых ранних этапов болезни страх играл важную роль в меланхолическом синдроме у нашего больного, и поэтому-то, очевидно, мелипрамин оказался неэффективным средством, несмотря на тоску и торможение. Возможно, как это иногда бывает, что больной боялся прямо говорить об испытываемом им страхе, лишь расспрашивая о казни, и поэтому синдром производил впечатление преимущественно меланхолического.

Здесь также следует иметь в виду, что в иерархии аффектов страх является наиболее сильным, и поэтому как бы он ни был выражен — его наличие в структуре меланхолического синдрома всегда должно быть принято во внимание, во всяком случае при оценке показаний к выбору лекарственного средства и системы лечения. При этом должно было обратить на себя внимание и то обстоятельство, что при наличии столь выраженного психомоторного торможения больной многократно пред-

принимал такие суицидные попытки, которые требовали большой моторной активности. Это прежде всего свидетельствует в пользу того, что торможение было гораздо менее сильным, чем казалось, и, возможно, было вторичным, вызываясь не столько тотальным угнетением, сколько страхом, как это описывалось во вводной части. Во всяком случае такое поведение дает основания рассматривать меланхолию как активную [63, 91, 92].

Подтверждением нашей гипотезы о важном месте, которое с самого начала заболевания занимал страх в психопатологической структуре депрессии, является и само отсутствие сколько-нибудь заметного положительного влияния мелипрамина на эту, казавшуюся классической, депрессию с торможением. Для объяснения этого факта не могут быть привлечены ни давность болезни, ни недостаточные дозы антидепрессанта, так как лечение было начато в самом начале приступа с применением больших доз при парентеральном введении препарата.

Обобщая данные клинко-психопатологического анализа этого больного, следует подчеркнуть, что внешняя картина поведения и «главные» высказывания больного — очевидно, еще не всегда достаточные критерии для правильной, всеобъемлющей оценки истинной структуры его психотического состояния. Их мало и для выяснения ведущего компонента синдрома, играющего определяющую роль в выборе лекарственного препарата. Как мы могли здесь и в других случаях установить, иногда субъективно весьма значимые аффекты и переживания скрываются и могут быть обнаружены лишь при анализе всех особенностей поведения и высказываний больных, в том числе и находящихся «в тени», на втором плане. Реакция больного на антидепрессант или транквилизатор является убедительным и конечным критерием для проверки правильности предварительного психопатологического анализа.

Возвращаясь в этой связи к лечению больного Р., следует указать, что под влиянием внутривенных вливаний аминазина, начатых 8/III 1963 г., у него сразу же улучшился сон, стал нарастать аппетит и уменьшилась тревога (записи от 10—16/III). Однако идеи преследования продолжал высказывать прежние (казнь, пытки), хотя и без прежней эмоциональной окраски. Вместе с тем 18/III еще пытался удариться головой о стенку. Объясняя этот поступок, сообщил, что «такому жить не стоит», боится предстоящих пыток: «Но сам об этом активно не говорит» (!) — записал лечащий врач.

Лишь 30/III больной стал критически относиться к своим прежним высказываниям о казни и пытках, но продолжал быть малоразговорчивым, печальным. Переведен на внутренний прием аминазина по 200 мг утром и днем и 300 мг на ночь из опасений углубить депрессию. В первых числах апреля стал оживляться, появился интерес к чтению; в беседе активен, шутит. Сам отмечает улучшение настроения. Аминазин получает утром и днем по 50 мг и на ночь 200 мг.

В последующем (к середине апреля) настроение слегка повышенное, много говорит о своей болезни, интересуется лечением других больных, делится своими планами, переживаниями детства, сообщает, что у него «светлая голова, все легко дается». Спит мало. Дозы аминазина несколько увеличены: в течение 3 дней получал по 50 мг аминазина утром и днем внутривенно и 125 мг на ночь внутримышечно. Затем был постепенно переведен на внутримышечные инъекции и прием внутрь. В связи с ровным настроением и совершенно упорядоченным поведением дозы аминазина и число его приемов постепенно сокращались. С 25/IV прием аминазина был прекращен, а 4/V больной был выписан.

Таким образом, энергичное лечение аминазином уже вскоре после его начала вызвало отчетливый эффект. Он выразился прежде всего в ослаблении напряженности — тревоги и страха, при еще довольно длительной сохранности идей преследования и депрессивных переживаний. Интересно, что на этом аффективно более спокойном фоне больной предпринял все же еще одну суицидную попытку. Однако, несмотря на «опыт» больного в этой области, ее легко удалось предупредить. Это является лишним свидетельством снижения напряженности переживаний и ослабления активности больного, которые наступили под влиянием транквилизатора. Но потребовалось еще 2 недели «эмоционального покоя» для того, чтобы больной смог вовсе отказаться от своих идей преследования и критически переработать этот резидуальный бред, адекватно оценив реальную ситуацию. Все же в это время больной еще был слегка депрессивен и заторможен, и поэтому, несмотря на положительный опыт применения аминазина при таких тревожно-депрессивных состояниях, мы решили резко уменьшить дозы аминазина. Благодаря этому или несмотря на указанное мероприятие, состояние больного продолжало улучшаться. Таким образом, аминазин и в этом случае тревожной депрессии устранил не только страха-тревожные компоненты депрессивного состояния, но и собственно меланхолические проявления этого смешанного тревожно-меланхолического синдрома.

Нельзя также пройти мимо еще одной любопытной детали терапевтического регресса этого тревожно-депрессивного состояния. Речь идет о легкой и очень кратковременной маниакальной экзальтации, которая наступила через неделю после полного освобождения от последних «депрессивных остатков» этой фазы (напомним, что мы встретились с этим и в наблюдении втором).

Известно, что такого рода явления нередко наблюдаются при лечении антидепрессантами и обычно рассматриваются как результат непосредственного перевозбуждающего действия их передозировки [78, 96, 5, 17, 25]. Однако в свете нашего наблюдения, очевидно, нужно признать возможным, что появление гипоманиакального состояния есть результат мозговой дисрегуляции: устраненная аминазином депрессия как бы освободила место противоположному маниакальному состоянию. Если рассматривать депрессивную фазу как состояние пессимума возбуждения или психопатологическое выражение «тормозящего возбуждения», по П. К. Анохину [7], то снижение уровня (интенсивности) этого возбуждения, не достигающего нормы, оказывается в форме преходящего маниакального состояния. Эта гипотеза может быть также подтверждена ссылкой на общеизвестный в клинике факт, что разворачиванию депрессивной фазы (интенсивное «тормозящее возбуждение») достаточно часто предшествует кратковременное маниакальное состояние (относительно менее сильное возбуждение). В этой связи можно также напомнить, что нам часто удавалось купировать бурное маниакальное возбуждение инъекцией кофеина [44], а недавно мы узнали об успешном лечении маниакальных состояний антидепрессантами [60].

Депрессии с деперсонализацией и навязчивостями

Те или иные проявления деперсонализации, как известно, очень часто представлены в картине депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза. Это дало Гебзаттелю [72] основание считать деперсонализацию главным, наиболее характерным проявлением депрессии. Вместе с тем, Р. Я. Голант [14, 15, 16] рассматривала некоторые формы деперсонализации как признак «органичности» депрессии. Мы также [46, 48] могли подтвердить это на большом материале так называемых ати-

пичных форм маниакально-депрессивного психоза с помощью пневмоэнцефалографии и некоторых других вспомогательных методов. Навязчивости как выражение своеобразной психической слабости [18, 33] встречаются иногда вместе с деперсонализационными проявлениями, но они могут наблюдаться при депрессии и как выраженный самостоятельный феномен [37, 38]. Иногда они являются этапом в развертывании депрессивных бредовых идей [12].

В литературе имеются указания на возможность успешного лечения навязчивостей, в том числе и в рамках депрессивных состояний, с помощью антидепрессантов, особенно тофранила [91, 92, 98, 99], а также относительно положительного лечебного эффекта бенактизина (отечественного амизила), который хорошо влияет на больных с обсессиями [10]. Однако следует отметить, что для большинства работ характерен глобальный, недостаточно дифференцированный подход к психопатологической оценке навязчивостей. Это снижает, как нам кажется, и терапевтические возможности. Поэтому мы считаем важным и необходимым выяснение характера аффективных нарушений (модальность и ее нюансы, сила, физиогенность, вторичность), с которыми связаны навязчивости. Навязчивости на депрессивном фоне, обсессии, сопровождающиеся выраженной астенией, или собственно навязчивые страхи и опасения должны реагировать на различные препараты в зависимости от того, в какой целостный синдром они включены [62, 67, 69, 87]. Необходимо при этом иметь в виду изменяющуюся в процессе лечения структуру таких синдромов, которая сопровождается преобразованием и их терапевтической чувствительности [50]. Следует отметить, что сказанное в большой степени касается и деперсонализационных синдромов.

Обычная аутопсихическая деперсонализация типа *anaesthesia dolorosa*, будучи включена в меланхолический синдром, хорошо уступает воздействию антидепрессантов. Аутопсихическая деперсонализация, если она включена в качестве компонента в бредовой синдром у больных шизофренией, не поддается воздействию такими препаратами [50]. Для собственно деперсонализационных синдромов, исчерпывающих все содержание болезни при депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза или в рамках органических психозов, вообще до сих пор не известны эффективные способы лечения.

Имея в виду изложенное, мы считаем целесообразным привести некоторые истории болезни, которые позволят исследовать вопрос о связи между психопатологической структурой интересующих нас синдромов и их «терапевтической чувствительностью».

Переходим к изложению историй болезни.

Под наблюдением Р. Я. Голант, а затем под нашим наблюдением в течение многих лет находится больная, история болезни и лечение которой очень интересны и весьма поучительны.

Наблюдение 4. Больная М. 1904 года рождения. Педагог, замужняя. Наследственность благополучная. Раннее развитие и школьные годы особенностей не представляют. Менструации с 16 лет, вначале были нерегулярными и скудными, лет с 18 упорядочились.

По характеру живая, энергичная, деятельная, организованная, решительная, настойчивая, «душа общества». По специальности преподавательница иностранных языков. Замужем с 21 года, имеет здоровую дочь. Начиная с 18 лет, стала замечать, что в период, предшествующий менструациям, кратковременно ухудшается настроение. В 27 лет перенесла первый приступ депрессивного состояния, выразившийся подавленным настроением, мрачными мыслями о безнадежности лечения, бесперспективности существования. Менструации отсутствовали. Фаза

длилась 4 месяца и прошла бесследно. Следующий психотический приступ — в 35-летнем возрасте — провела в Институте им. В. М. Бехтерева.

Психический статус при поступлении и в дальнейшем: мимика скорбно-растерянная, торможения нет. Многоречива, настойчиво ищет помощи врача, вновь и вновь обращается с жалобами, стараясь описать свое состояние возможно подробней. По утрам испытывает чувство со-сущей тоски в груди. Но главное не это: «Все дело в том, что я утра-тила способность существовать обычно и вынуждена все пропускать через контроль мысли». Она «вынуждена себя анализировать», но не может «довести анализа до конца». Больная жалуется на «отсутствие желаний» или невозможность их реализовать. Она испытывает в связи с этим постоянное чувство вины: «Я ругаю себя за нерешительность, безволие, безделье, за неумение справиться с этим состоянием». Испы-тывает «притупление чувств»: не беспокоится за мужа, заставляет себя заботиться о дочери, говорит, что не любит, как прежде любила, своих близких, не радуется солнцу, лету, краскам — «все тускло, холодно, безраз-лично».

Менструации отсутствуют, сон поверхностный, аппетит плохой. Больная лечилась симптоматически и постепенно (через 4 месяца) пол-ностью поправилась. Выписавшись, вернулась к месту работы. За время войны не болела. Снова поступала под наблюдение в возрасте 42, 52 и 55 лет. Переносила депрессивные фазы, почти не отличавшиеся от опи-санной выше, но более продолжительные, тянувшиеся по 5, 6, 7 месяцев. Выходила из психотического состояния, как всегда, без всякого ущерба и с полной критикой. Во время очередного приступа депрессии в 1959 г. имела обычную симптоматику и лечилась тофранилом в течение 2 меся-цев с максимальной дозой в 250 мг. Эта доза была достигнута в течение 7 дней. Через 2 месяца больная уехала за город и бросила принимать лекарство, утверждая, что она «сама должна справиться с собой». По полученным сведениям, все заболевание продолжалось 7 месяцев. Как всегда, полностью поправилась, но перешла на пенсию по возрасту.

Снова заболела в 1961 г. Явилась под влиянием настоятельных требований мужа через неделю после того, как почувствовала, что она «не та». Стала «все анализировать, все обдумывать, во всем сомневать-ся». Сообщила, что утратила «естественность существования» («Думаю над ерундой и вопросами, которые обычно совсем не интересуют, зады-хаюсь от мыслей. Обвиняю себя в том, что дала себе распутиться, но ничего не могу с собой сделать»). Говорит о том, что ненавидит себя, «готова растерзать за это безволие, пассивность». Испытывает «постоян-ное чувство напряжения, так как все время голова заполнена, все время должна думать, думать, думать». И вместе с тем старается не думать, но не может. Все окружающее потеряло интерес, яркость. Страдает от холодности к близким. По утрам испытывает тоскливость, которая со-провождается каким-то неприятным чувством в груди. (Указанные жа-лобы были записаны почти дословно и в том порядке, в каком их излагала сама больная. Очевидно, можно считать, что она говорила прежде всего и больше всего о том, что ее беспокоило в наибольшей степени).

Она плохо спала, утратила полностью аппетит, страдала от за-поров.

В симптоматике больной прежде всего обращает на себя внимание ее полиморфизм: здесь и насильственное мудрствование, навязчивые сомнения и нерешительность, сопровождающиеся чувством напряжения; и идеи самообвинения, выступающие как реакция на овладевшую ею по

ее «вине» болезненную симптоматику; и переживания с характером *anaesthesia dolorosa* и, наконец, нерезко выраженная «витальная тоска».

Очень нелегко все это симптоматическое многообразие объединить синдромологически, но все же наиболее приближенно его можно квалифицировать как деперсонализационно-навязчиво-депрессивный синдром. В это понятие укладываются почти все переживания больной, в центре которых с самого начала приступа стоит переживание «Я стала не та», к нему тяготеет и «притупление чувств», и вместе с тем чувство внутреннего напряжения.

Депрессивные переживания представлены чувством тоски и идеями виновности. Однако следует отметить, что у этой больной чувство тоски не занимает ведущего места в синдроме, центральным компонентом которого являются деперсонализационные переживания. Идеи виновности также не являются непосредственными, вытекающими из чувства тоски, они скорее вторичны и связаны с деперсонализационными переживаниями и навязчивостями.

При выборе методики лечения данной фазы было решено, учтя отрицательный опыт лечения тофранилом предыдущего приступа, резко увеличить дозы антидепрессанта (мелипрамин) и сократить время их наращивания. Мы полагали, что большая симптоматическая продуктивность депрессивных фаз и чувство внутреннего напряжения, которое обычно испытывает больная при нерезкой выраженности собственно депрессивных переживаний, дают основания для использования не только, а может быть, не столько энергизирующего действия антидепрессанта, сколько его транквилизирующего эффекта.

В связи с этим дозы тофранила наращивались следующим образом: 1-й день — 50 мг утром, 50 мг днем; 2-й день — 100 мг утром, 75 мг днем, 50 мг вечером; 3-й день — 125 мг утром, 125 мг днем, 50 мг вечером.

Больная стала испытывать легкое головокружение и большую сухость во рту. В целях адаптации и выяснения антипсихотической активности этой суточной дозы в 300 мг в течение 3 дней дозы не увеличивались. В связи с тем, что никаких изменений психического состояния не произошло, решено было на 7-й день возобновить наращивание доз: больная получила утром 150 мг, днем — 125 мг, вечером — 75 мг тофранила. Было отмечено, что больная стала слегка вяла и сонлива. На следующий день она заснула после обеда, чего раньше никогда с ней не бывало, и сообщила, что испытывает вялость. Это было истолковано как выражение достаточного транквилизирующего эффекта, и поэтому наращивание доз было прекращено.

В течение ближайшей недели больная сообщила, что чувство напряжения и насильственности «как-то ослабело, но, в общем, все остается по-старому». Спустя еще неделю больная вовсе избавилась от чувства напряжения: «Мыслей еще много, еще нет естественного бездумия, но они какие-то стали плоские, неволнующие». Сама о «тусклости чувств» не говорила, но и не отрицала их. Как видно, и эти явления меньше стали ее беспокоить. Вместе с тем, больше жаловалась на «сосание в груди по утрам и неясные болевые ощущения в теле». Днем совсем перестала спать. На вялость не жаловалась. Ночной сон был хорошим, аппетит несколько улучшился.

Учитывая, что улучшение состояния больной замедлилось, а утренние депрессии даже как будто углубились, в конце 3-й недели лечения дозы тофранила снова были увеличены: больная стала получать утром 150 мг, днем — 150 мг и вечером — 100 мг тофранила. Вслед за этим увеличением доз вновь стало нарастать улучшение, выразившееся

в значительном ослаблении «необходимости анализировать», стала чувствовать себя «свободнее, естественнее», появились надежды, перестала себя так осуждать, как раньше, «стала чувствовать природу». Тоска по утрам еще держалась. К исходу 7-й недели лечения больная полностью вышла из психотического состояния, которое в этот раз продолжалось около 2 месяцев. Снижение доз тофранила (в мг) осуществлялось зигзагами: 1-й день — 425, 2-й — 375; 3-й — 400; 4-й — 350; 5-й — 375; 6-й — 325; 7-й — 350; 8-й — 300 и т. д. Иногда мы практикуем повышение на 50 мг и снижение на 100 мг ежедневно в наибольшей степени, уменьшая вечернюю, затем дневную и в наименьшей степени утреннюю дозу. Такая методика снижения использует и влияние резких колебаний доз, и учитывает большую выраженность депрессии в первую половину дня у этой больной. Длительность фазы удалось сократить по сравнению с двумя предыдущими на 4 месяца.

Систематические беседы с больной в процессе выхода из психоза и после выздоровления позволили дополнить и уточнить особенности ее переживаний. Больная сообщила, что она заболевает почти внезапно: «Это как шок; когда я чувствую, что это наступает, я от страха обливаюсь холодным потом». Это — начало болезни, которое проявляется в утрате вкуса пищи, переживаний: она уже не та, начинает думать и от мыслей ненужных не может избавиться; не понимает, в чем смысл жизни, куда люди идут, почему они отличаются цветом волос.

Больная хорошо понимает болезненный характер этих проявлений, но считает, что она должна сама их преодолеть. Она пытается это сделать, но тщетно, и поэтому испытывает чувство напряжения («готова себя разорвать от злости»). По-видимому, одномоментно появляется чувство скованности «и в голове и в теле», утрачиваются прежние интересы и чувства — «перестают трогать даже несчастья близких, и это самое ужасное, самое непереносимое из того, что я переживаю в это время». «Тоска, конечно, есть — я тоскую по своей прошлой жизни и уверена в том, что теперь она уже никогда, никогда не вернется».

Исчезновение симптоматики происходит довольно компактно, но все же первыми предвестниками являются восстановление вкуса пищи, ощущение собственного тела, ослабление скованности. Одновременно на фоне психического улучшения часто появляются боли в сердце, иногда в пояснице («И это приятно — я снова себя ощущаю»). Вместе с этим «восстанавливаются чувства к ближним», появляется «какая-то удовлетворенность». В это время мыслей в голове еще «очень много», однако она их уже не боится, уверена, что справится с ними, хоть от думанья даже голова еще болит.

Таким образом, достоверность, адекватность словесного выражения переживания больной в развернутый период болезни подтверждается ее самописанием после выздоровления. Вместе с тем, в основном подтверждается и квалификация синдрома как деперсонализационно-депрессивного, поскольку навязчивое мудрствование и чувство незавершенности, по Жанэ — «неполноты» переживания, примыкает сюда же. Следует снова подчеркнуть множественность и активность симптоматики: здесь и навязчивости, и чувство незавершенности, и «утрата чувств», и наряду с этим активное сопротивление болезни, протестная реакция, чувство напряжения и не просто тоскливость и переживание вины, но гневное осуждение себя.

Следующая фаза наступила в середине апреля 1963 г. и была настоящим симптоматическим слепком предыдущих. Учитывая психопатологическую продуктивность фазы, ее активность, а также успешность лечения прошлого приступа большими дозами мелипрамина, обладаю-

щими в
сочетать
лептик,
не имеет
зна. Эт
коитель
которые
а также
ния. Од
ность ее
(в 13.00
чала ст
100 мг

Пер
сти, вл
ную: «Б
жении
ция к
«спокой
больная
изводит
ниях («
него на
немного
стояния

Та
мелипр
ным. О
идентич

В
случая
примен
нить 10
показа
активн
сти, ее
ние), м
идеи м
может
ности

Эт
и в рам
ные ф
И
но про
Н
Н
ностей
Хорош
остави
сомне
рого в
В
много
шеско

щими выраженным успокаивающим действием, было решено в этот раз сочетать мелипрамин со стелазин. Известно, что этот мощный нейрорептик, обладая высокой антипсихотической активностью [6, 11, 26, 27], не имеет общей седативности, которая столь резко выражена у аминазина. Это давало основание считать, что стелазин, как сильный успокоитель, блокирует чувство напряжения, гневного недовольства собой, которые были определяющими в картине эмоциональных нарушений, а также замедлит темп психических процессов и прежде всего мышления. Однако следовало учитывать и наличие депрессивности, и возможность ее усиления нейрорептиком. В связи с этим утром (в 8.30) и днем (в 13.00) больной был назначен мелипрамин, а в 17 и в 23 ч она получала стелазин. Фактические дозы мелипрамина наращивались от 50 до 100 мг на прием, а стелазина 5 мг вечером и 10 мг на ночь.

Первоначально доминировал седативный эффект в виде сонливости, вялости, некоторого чувства безразличия, которые тяготили больную: «Вы сделали меня совсем тряпкой», — жаловалась она на протяжении первых 10 дней лечения. Удвоение дозы мелипрамина и адаптация к стелазину устранили этот эффект, но сохранили тем не менее «спокойное безразличие». Постепенно, в течение последующих 2 недель, больная начала лучше есть, становилась активнее, она перестала производить впечатление погруженной в себя. Говоря о своих переживаниях («думанье, чувство незавершенности»), она делала это без прежнего напряжения, гневного отчаяния, подчеркивая и сама, что «все стало немного легче и сосет не так». Больная вышла из психотического состояния спустя 6 недель после начала лечения.

Таким образом, опыт усиления транквилизирующего эффекта мелипрамина стелазин в целях лечения этой больной оказался удачным. Он был сравнительно более успешным, чем лечение предыдущей идентичной фазы большими дозами мелипрамина.

В связи с этим и другими аналогичными наблюдениями мы в таких случаях прибегаем к большим дозам мелипрамина или к сочетанному применению мелипрамина со стелазин (иногда стелазин можно заменить 100—150 мг пропазина вечером и на ночь). Напомним, что главным показанием к такому успокаивающе-активизирующему лечению является активность депрессии, выражающаяся в напряженности, эмоциональности, ее смешанном характере (активное самоосуждение, гневное отчаяние), множественности одновременно существующих симптомов (тоска, идеи малоценности, деперсонализация, навязчивости). В таких случаях может применяться и амитриптилин, если его антипсихотической активности для этого оказывается достаточно.

Эти картины должны рассматриваться как смешанные состояния и в рамках крепелиновской классификации диагностируются как атипичные формы маниакально-депрессивного психоза.

Интересна история болезни с весьма сходной депрессивной фазой, но протекавшей на ином фоне.

Наблюдение 5. Больной К., 1937 года рождения.

Наследственность благополучная. Раннее развитие — без особенностей. В характере всегда отмечались черты тревожной мнительности. Хорошо закончил школу, учился 2 года в медицинском институте, но оставил его, так как решил, что не сможет быть врачом. С большими сомнениями начал учиться в педагогическом институте, студентом которого в настоящее время является.

В 13-летнем возрасте заболел активным туберкулезом легких, много лечился. В 25 лет перенес операцию торакопластики. С юношеского возраста отмечает пониженное настроение зимой и его выравни-

нивание к лету. В 1956, 1959 и 1962 гг. были выраженные депрессивные состояния, которые начинались с чувства вялости, неохоты к труду, а на высоте болезни выражались в чувстве тоски, отсутствии желания жить. Все эти болезненные состояния проходили бесследно, и больной продолжал успешно учиться. В 1962 г. перенес в течение 4 месяцев приступ повышенного настроения, жизнерадостности с необычайной работоспособностью и продуктивностью. Вслед за этим постепенно развилось состояние слабости, повышенной утомляемости, угнетения, с навязчивым самоанализом, сомнениями, неуверенностью в своих возможностях. Настроение продолжало снижаться, появились идеи малоценности, безнадежности. Лечение андаксином, а затем мелипрамином оказалось безуспешным. Совершил попытку самоубийства.

В Институт им. Бехтерева был направлен с диагнозом «психастения».

Психическое состояние в институте характеризовалось тоской с навязчивыми сомнениями, мудрствованием, сопровождавшимися идеями малоценности, безнадежности и бурной ажитацией.

Выражение лица больного скорее страдальческое, чем скорбное; он мечется по палате, сжимает руками голову, охает, стонет. Говорит, что его «мозги развалятся от непрерывного думанья»; он все вынужден анализировать как прошлое, так и настоящее; «почему, почему, почему сказал такое слово, а не другое, употребил такую интонацию, а не иную». Иногда «вынужден мысленно повторять» все, что слышит. Изредка говорит о том, что «перестал чувствовать». Уверен, что его состояние бесперспективно, что он останется в больнице «навсегда». Умоляет врачей о помощи, просит облегчить страдания, он человек никчемный, он заслужил все это, но все же он так жить не может. Он не может бороться, он обессилен. Аппетит плохой, спит с частыми пробуждениями. Артериальное давление 130/80—140/90 мм рт. ст. В легких остаточные явления очагового туберкулеза легких.

Особенностью этой депрессивной фазы явилось то обстоятельство, что она началась с явлений слабости, истощаемости, к которым вскоре присоединились навязчивости. Они быстро генерализовались и на развернутом этапе фазы сосуществовали с собственно депрессивными идеями малоценности и бесперспективности. Следует отметить, что тоска хоть и проявлялась на всем протяжении фазы, но была выражена в общем нерезко. Определяли же тяжесть психотического состояния астения и навязчивости. Перед этими навязчивостями больной испытывал полное бессилие и покорность, иногда прерывавшуюся приступами отчаяния. Таким образом, если предыдущая больная (наблюдение 4) энергично пыталась сопротивляться навязчивостям, болезни в целом, гневно осуждала себя, словом занимала активную позицию борьбы, то положение больного К. в болезни характеризовалось бессильной покорностью. При этом вся прочая симптоматика фаз была у обоих больных очень сходной. (Мы не входим здесь в детальное рассмотрение источников этого различия и можем лишь предположить, что оно определяется особенностями преморбидной личности — гипертимной у больной М. и тревожно-мнительной у больного К. Возможно, что в заострении этих характерологических черт больного К. сыграл роль и активный, длительно протекавший туберкулезный процесс.) Опираясь на эту особенность, мы лечили больную М. раньше большими дозами мелипрамина, а затем особенно успешно — его сочетанием со стелазинем. В противоположность этому больному К. было решено лечить фенэталзином (он плохо лечился в больнице, где лежал до института, мелипрамином), который, как и другие ингибиторы МАО (ипрониазид, ниамид, парнат,

например), обладает энергизирующим «антиастеническим», антидепрессивным влиянием в наиболее чистом виде, лишенном транквилизирующего действия [59, 78, 80, 91, 92, 31].

Проследим процесс воздействия лекарства на больного.

Начиная с 8/I 1963 г. был назначен фенэталзин по 20 мг утром и днем и 10 мг вечером, на следующий день он получал 30, 20 и 20 мг.

С 12/I состояние больного начало изменяться. Прежде всего исчезла прежняя экспрессия: больной перестал бегать, держась за голову, прекратились стенания, непрерывные мольбы о помощи; он стал целые дни почти молча проводить в постели. В его высказываниях при общении с врачом то преобладали жалобы на слабость, страдания, связанные с невозможностью избавиться от обилия навязчивых мыслей, то тоска, идеи бесперспективности, отсутствие интересов, потребностей. Все эти жалобы перестали изливаться на врача безудержным, бурным потоком, а высказывались лишь в ответ на вопросы. Такие колебания то с преобладанием астении, то депрессии продолжались, и поэтому дозы фенэталзина 16 и 17/I были увеличены до 90 мг, а затем до 120 мг в сутки.

С 20/I колебания в форме то преобладания астении, то депрессии стали еще более отчетливыми, но выраженность депрессивных жалоб начала ослабевать: больной лежит в постели со спокойным или безразличным выражением лица, отвечает улыбкой на улыбку и жалуется на то, что вынужден все время думать, анализировать, во всем сомневаться. Говорит все это без прежней аффектации, но все же тоном покорности, утверждает, что не поправится, не выйдет из больницы.

С 7/II начал работать в часы трудтерапии, с хорошей производительностью. Охотно общается с больными. Играет в настольные игры, улыбается. В ответ на вопросы сам говорит, что прежней тоски нет, но все же продолжает утверждать, что неизлечимо болен, что перспектив нет, так как копается в своих мыслях, не уверен, что сможет продолжать учебу.

В записи врача от 8 февраля говорится, что больной играет в шахматы и часто выигрывает. Отрицает депрессивные переживания, высказывает уверенность в выздоровлении, но жалуется на «отсутствие чувств»: не может ни радоваться, ни горевать. Навязчивые мысли имеются, но их меньше, и они переживаются менее мучительно. В последующем переживания с характером *anaesthesia dolorosa* становятся, наряду с жалобами на слабость, доминирующими в картине заболевания. «Копанье в мыслях» уменьшилось, исчезло переживание навязчивости, вынужденности этого процесса — «теперь я знаю это сам».

Однако все явления, начиная с последней декады февраля, стали облегчаться, и в связи с этим 2/III 1963 г. дозы фенэталзина были снижены до 80 мг в сутки. Через неделю выросла вялость, слабость, появилось нежелание двигаться, общаться с больными. Может быть, и настроение несколько ухудшилось. Однако навязчивости не нарастали, так же как и «снижение чувств», — победы при игре в шахматы радуют. Затем постепенно явления астении стали ослабевать, и через неделю состояние больного вновь выравнивалось. В связи с этим 21/III начато постепенное снижение доз фенэталзина, и до 29/III больной получал лишь по 10 мг препарата 3 раза в день.

Все же уже 1/IV он стал снова жаловаться на слабость, нежелание двигаться, плохой сон, кошмарные сновидения, высказывал опасения, что «недолечился»; сомневался в возможности возобновить учебу, но чувство тоски не испытывал. Дозы фенэталзина были увеличены до 50 мг: 30 мг утром и 20 мг днем. Спустя 5 дней состояние больного

вновь выровнялось: слабость исчезла, активность стала прогрессивно нарастать, сомнения все более и более отступали на задний план; формировались реальные планы на будущее с уверенностью в их осуществлении.

Процесс выхода из депрессивной фазы продолжался, несмотря на сокращение, а затем и полную отмену фенэталзина.

По полученным сведениям, больной перенес после выписки легкое гипоманиакальное состояние, которое не помешало ему вернуться к учебе.

Процесс восстановления здоровья больного К., наступивший под влиянием фенэталзина, интересен с различных точек зрения. Прежде всего положительное действие лекарственного средства, а следовательно, адекватность его выбора подтверждается не только общим прогрессирующим улучшением состояния больного, но и его колебаниями, отчетливо связанными с уменьшением и увеличением доз.

Другой интересной стороной является последовательность регресса болезненных симптомов под влиянием лечения и их рецидивирования при ухудшении состояния. Здесь необходимо отметить, что первичное улучшение состояния выражалось в таком ослаблении напряженности депрессивных переживаний, которое сказалось в двигательном успокоении, исчезновении тоскливого отчаяния, но одновременно выступила астения с сохранением навязчивостей. (Некоторые замечания больного требуют отграничения этих последних феноменов от автоматизмов мышления. Однако больной никогда не переживал их как чуждые, сделанные или тем более внушенные. Скорее уж их можно рассматривать как насильственные феномены).

В последующем астения все более и более как бы замещала чувство тоски и идеи малоценности, причем одновременно выступало на первый план «отсутствие чувств». Особенно отчетливо снова обнаружилась астения с некоторым обострением навязчивой неуверенности дважды в конце фазы в связи с чрезмерно быстрым уменьшением доз фенэталзина. Оба раза эти явления исчезали под влиянием увеличения доз препарата.

Таким образом, несмотря на большое сходство симптоматической картины депрессивных фаз больной М. и больного К., активный характер переживаний первой больной и пассивная покорность второго определили различия в «терапевтической чувствительности» их болезненных феноменов. Адекватным приемом лечения первой было использование главным образом успокаивающих средств (большие дозы мелипрамина или даже стелазин); второй больной поправился под влиянием преимущественно активирующего воздействия ингибитора МАО — фенэталзина.

На примере этого сопоставления видно решающее значение ведущего компонента синдрома для выбора психотропного средства. В данном случае этим ведущим компонентом был общий анергический фон, на котором развертывалось депрессивное состояние. В этой связи важно подчеркнуть, что ингибитор МАО был выбран для лечения депрессивной фазы больного К., несмотря на то, что он находился в состоянии ажитации, а указанные средства, как энергизаторы действуют (по мнению некоторых авторов) через повышение общего биологического тонуса и оживление моторики, в частности [80, 91]. Следует при этом напомнить, что первоначальное улучшение состояния больного выражалось в двигательном успокоении. Все это еще раз подчеркивает необходимость целостного анализа психопатической картины с выявлением ведущего компонента синдрома и отвлечения от симптоматических частно-

стей, которые чаще имеют второстепенное значение, в том числе и для выбора лечебного препарата. История болезни больного К. также подтверждает необходимость исследования истинного содержания симптома, так как в данном случае, например, ажитация не была возбуждением от страха или тревоги, а проявлением тоскливого отчаяния, т. е. моторным выражением меланхолического типа переживаний.

Формальная оценка лишь внешней картины поведения больного (ажитация) могла дать ошибочные основания для назначения транквилизаторов и уже во всяком случае исключала применение энергизирующих ингибиторов МАО. Практика успешного лечения больного К. именно таким препаратом подтвердила правильность содержательного анализа состояния моторики (ажитации), а успокоение больного под влиянием энергизатора — фенэталзина может рассматриваться как лишнее свидетельство именно такого меланхолического происхождения его ажитации. Опираясь на такие наблюдения, мы возражаем тем, кто видит механизм влияния ингибиторов МАО на депрессивных больных главным образом в их первичном активирующем воздействии на моторику.

В заключение этого раздела мы хотели бы также напомнить, что общим для обоих этих больных были навязчивости. Однако не они, как мы видели, определяли выбор лекарственного средства и методики лечения, а особенность ведущего аффекта и «окраски» депрессивной симптоматики, которую этот аффект давал. Для того чтобы еще раз обратить внимание на значение именно этого компонента синдрома, приведем еще одну историю болезни больной с навязчивостями.

Наблюдение 6. Больная С., 1931 года рождения. Отец больной — алкоголик. Родилась нормальными родами.

Раннее развитие — без особенностей. Менструации с 15 лет, до замужества — очень болезненные. Замужем с 20 лет. Имеет здорового ребенка. По характеру живая, очень деятельная, общительная, но вместе с тем мнительная. Во время беременности перенесла легкое депрессивное состояние с чувством неуверенности в своих силах, в способности родить и воспитать ребенка. Были суточные колебания настроения, утрата аппетита, плохой сон, запоры. Поправилась после применения фтивазида (по 0,5 мг 3 раза в день). Роды были нормальными, родился полноценный ребенок. В последующем стала замечать, что во время менструаций испытывает вялость, ухудшается настроение, иногда появляются запоры или поносы. Работы не прекращает, и к врачам обычно не обращается.

Однажды в таком легком депрессивном состоянии испытала сердцебиение, «потом показалось, что сердце может остановиться, стало очень страшно». Понимала, что, наверное, это преувеличение, но ничего с собой не могла сделать. Обратилась к невропатологу, который применил психотерапевтическое воздействие, имевшее кратковременный эффект. Продолжали повторяться приступы навязчивого страха, с которыми не могла бороться. Эти приступы наиболее часто возникали в первую половину дня. Чувство тоски испытывала лишь при пробуждении, а затем «всю охватывало ожидание сердцебиения, все время думала, что могу умереть, и боролась с этими мыслями, и снова думала»... Работать не могла. Аппетит был плохой, спала только после приема снотворных.

Спустя неделю после начала приступа больная снова попала под наше наблюдение. Проанализировав ее жалобы и учтя известную нам историю ее заболевания, мы решили, что имеем дело с циклотимией, а настоящий приступ расценили как кардиофобический эквивалент депрессивного состояния. Так как одна из прежних фаз хорошо поддавалась

лечению фтивазидом, который мы в свое время предложили как мягко действующий антидепрессант [47], было решено лечить больную мощным антидепрессантом — мелипрамином. Это тем более казалось обоснованным ввиду литературных указаний на благоприятное влияние тофранила на больных, страдающих навязчивостями.

Больной был назначен мелипрамин: 50 мг утром и днем и 25 мг вечером (это количество препарата больная стала получать на 3-й день). Однако оказалось, что состояние больной стало резко ухудшаться: обострилось напряжение при ожидании сердцебиения, усилился страх смерти, совсем утратила возможность сопротивляться этим навязчивым мыслям, еще более ухудшился сон. Попытка прибавить еще 50 мг мелипрамина, чтобы усилить его транквилизирующее действие, не увенчалась успехом, и мы вынуждены были его вовсе отменить. Стало ясно, что следует пересмотреть и психопатологическую основу этого назначения. Пришлось признать, что такое клиническое понятие, как «эквивалент депрессии», является еще недостаточным для выбора лечебного средства; мало информации содержится и в психопатологическом определении «навязчивость» и связанных с ним литературных указаний о благоприятном влиянии на них тофранила. Повторный анализ привел к необходимости признать, что в данном случае «эквивалент депрессии» протекает в форме навязчивого страха смерти, который, как сильнейший аффект, вытеснил чувство тоски и обычно связанные с ним идеи малоценности и бесперспективности. Поэтому следовало при выборе лекарственного средства опираться на страх, как ведущий аффект, на чувство внутреннего напряжения, а не на недифференцированные понятия «эквивалент депрессии», «навязчивость».

Действительно, назначение амизила (отечественный бенактизин) улучшило состояние больной уже на 3-й день приема препарата (по 2 мг 3 раза в день). Первоначально его действие проявлялось в исчезновении напряженного ожидания приступа страха, затем стали реже возникать сами приступы. Однако дозы пришлось повысить, доведя их через неделю утром и днем по 4 мг на прием, а вечером сохранив 2 мг. Плохо нормализовался сон, и поэтому на ночь был назначен андаксин 0,2—0,4 мг). Спустя 3 недели больная поправилась.

Интересно, что после исчезновения навязчивого страха смерти больная стала больше жаловаться на утреннюю тоскливость. Однако это не потребовало каких-либо дополнительных назначений. У этой больной тоска заняла подчиненное место в целостном фобически-навязчивом синдроме, в котором господствующее, ведущее положение занимал страх. Он и определял терапевтическую чувствительность всего синдрома и его подчиненных компонентов в частности.

Выше мы уже указывали на большие трудности, с которыми приходится встречаться при лечении деперсонализационных проявлений. Это, в частности, касается даже тех случаев, когда деперсонализационные переживания возникают в рамках депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза, хотя, казалось бы, что такая близость к депрессии должна была бы определить чувствительность деперсонализационного синдрома к обычным антидепрессантам. Ниже приводится история болезни, которая может быть использована для анализа интересующего нас вопроса о связи меланхолических и деперсонализационных переживаний и их лечения. Мы наблюдали этого больного в течение 20 лет.

Наблюдение 7. Больной Л., 1899 года рождения, наследственность благоприятная. Развитие без особенностей. По характеру живой, веселый, общительный, «душа общества», очень деятельный и энергичный, но мнительный.

Первоначальное лечение
в 1945 г.
в 1957 г.
Все ф

полного
ляется чу
ной тоски
лость чув
занности
щение ск
подошвах
щать все
осязает п
между сн
труп», но
что его б
гонококки
с больны
лечить от
(начавше

Рассм

реживани
мы предп
3 раза в
ностью т
Ю. Л. Ну
ном случ
фазы, про
нако при
могло бы
лечился т
тривенно
несмотря
транкви
В послед
ной стра
миокарда
сердечны

Анал

жили, что
пережива
димость с
Тогда бы
доть его
стимулир

Начи

мина в с
вечером)

Чере

(до 80 ма
В середи
жалось п
ности, об
все же ко

Первый приступ депрессии в возрасте 13 лет был психогенно спровоцирован (думал, что заразился венерической болезнью). 2-я фаза — в 1945 г. (ее, как и все последующие, мы наблюдали лично), 3-я — в 1957 г., 4-я — в 1960 г., 5-я — в 1963 г.

Все фазы, как и последняя, протекали крайне стереотипно: на фоне полного здоровья развивается вялость, неохота к труду, затем появляется чувство тоски с ясным телесным акцентом в форме предсердечной тоски. Вскоре больной начинает испытывать «какую-то одеревенелость чувств и тела»: он утрачивает обычные интересы, чувство привязанности к близким, одновременно «деревенеет тело», появляется ощущение скованности, «как будто на тело надет чулок, а на ладонях и подошвах прокладки изоляции». Все это лишает его возможности ощущать все окружающее: ни запахи, ни звуки не доходят до него. Он не осязает предметов, как прежде, в голове пустота. Не ощущает разницы между сном и бодрствованием. Испытывает одни страдания: он «как труп», но, однако, будет «жить и мучаться вечно, как земля». Считает, что его болезнь не депрессия, она неизлечима, у него «гонорея мозга, гонококки заразили всю кровь». Много лежит, уклоняется от свиданий, с больными общается мало, но у врача всегда ищет помощи, просит лечить от гонореи мозга. Психопатологическая картина последней фазы (начавшейся в ноябре 1962 г.) соответствует этому описанию.

Рассматривая описанные навязчивые и деперсонализационные переживания как в конечном счете дефицитарные, тормозные феномены, мы предприняли попытку лечить больного хлорацизин (по 0,025 мг 3 раза в день). Этот отечественный антидепрессант лишен почти полностью транквилизирующего эффекта (см. статью А. А. Бажина и Ю. Л. Нуллера в этом сборнике) и поэтому казался адекватным в данном случае. Лечение было предпринято через 4 месяца после начала фазы, продолжалось 2 месяца и дало удовлетворительный эффект. Однако при попытке снизить дозы состояние вновь резко ухудшилось и не могло быть изменено, несмотря на повторное увеличение доз. Больной лечился также ниамидом внутрь по 125 мг 3 раза в день, а затем внутривенно капельным способом по 250—500 мг на вливание. Однако, несмотря на то, что этот ингибитор моноаминоксидазы также не имеет транквилизирующего влияния, все же и он не дал лечебного эффекта. В последующем наступило ухудшение соматического состояния (больной страдает артериальной гипертонией и перенес в прошлом инфаркт миокарда), и поэтому лечение свелось к назначению спазмолитиков и сердечных средств.

Анализируя снова психопатологическую картину, мы предположили, что вторичная бредовая интерпретация деперсонализационных переживаний и некоторая тревожность, может быть, вызывают необходимость сочетания стимулирующего и транквилизирующего воздействия. Тогда было решено испытать влияние больших доз мелипрамина и ввести его парентерально с тем, чтобы наиболее полно использовать и стимулирующий и успокаивающий эффекты.

Начиная с октября 1963 г., больной начал получать 450 мг мелипрамина в сутки (по 75 мг утром и днем внутримышечно и 100 мг внутрь вечером).

Через месяц, ввиду отсутствия эффекта, был добавлен хлорацизин (до 80 мг в сутки, чередуя с приемами мелипрамина — 450 мг внутрь). В середине ноября 1963 г. было отмечено начало улучшения. Оно выражалось первоначально в улучшении аппетита, сна, увеличении подвижности, общительности. Стал с улыбкой встречать врачей, осторожно, но все же констатировал улучшение настроения. Сам совершенно перестал

говорить о бессмертии, гонорее, но все же от этих идей еще не отказывался. Сообщил, что уменьшилось чувство скованности, «свинцовой налитости» тела, не считает, что он труп. Но подчеркивает, что по утрам настроение тоскливое, «сосет в груди». Постепенно утренние приступы тоски становились все более и более кратковременными и исчезли вовсе. В последующем сообщил, что мыслей о гонорее теперь у него нет, однако критически расценил эту свою бредовую идею лишь спустя некоторое время. Таким образом, эта фаза продолжалась 12 месяцев.

Принимая во внимание длительность фазы и множество последовательных лечебных мероприятий, нельзя, конечно, утверждать, что именно последнее сочетание лекарственных средств имело решающее лечебное значение. Но даже если фаза и шла уже к концу, никаких клинических признаков этого зарегистрировать не удавалось. Использование транквилизирующего и активизирующего действия мелипрамина, усиленное чистым активизирующим влиянием хлорацизина, во всяком случае сыграло роль «толчка», который и вывел больного из крайне торпидного болезненного состояния. Это наблюдение дало основание нашему сотруднику Ю. Л. Нуллеру продолжить изучение лечебной эффективности такой комбинации при торпидно протекающих депрессивных фазах. Полученные им результаты обнадеживают.

Однако не менее интересным в этом случае является формирование симптоматики фазы и ход регресса деперсонализационно-депрессивного синдрома. Напомним, что все фазы совершенно стереотипно начинались с астении и присоединявшейся к ней тоски с отчетливым телесным оттенком в виде тяжести во всем теле, скованности. Вскоре эти телесные ощущения нарастают по интенсивности, приобретают некоторые локальные акценты («прокладки»), они вместе с переживаниями общей физической и психической измененности совершенно вытеснили кардинальный симптом депрессивной фазы — тоску — и обросли вторичным, интерпретативным ипохондрическим бредом о заражении гонореей.

Лечебный регресс начался с оживления психомоторики и исчезновения деперсонализационных переживаний (чувства соматической и психической измененности), одновременно снова обнаружилось чувство тоски по утрам. Наиболее длительно сохранились локальные ощущения измененности («прокладки») и бред. Этот последний вначале утратил актуальное значение и лишь затем был критически переработан.

Здесь две интересные особенности обращают на себя внимание: первая заключается в том, что и формирование, и регресс фазы показывает несомненную тесную связь между витальной тоской и деперсонализацией. При этом первая порождает вторую, но вместе с тем вытесняется ею. Очевидно, что это связано с большой значимостью и силой, можно было бы сказать, катастрофичностью деперсонализационных переживаний. Вероятно, они включают в себя и первичную тоску, и первичное ощущение измененности, а также вторичную реакцию личности, которая, возможно, и фиксирует всю эту систему.

Особенности и интенсивность этих переживаний подтверждаются также необходимостью применения больших доз антидепрессантов многокомпонентного комплексного действия.

Второй деталью психопатологической динамики, заслуживающей внимания, является двухэтапный регресс бреда: на первом этапе бред лишь утрачивает свою актуальность, т. е. значение для сегодняшнего дня, сохраняясь только как ложное суждение, касающееся прошлого, возможно в это время рассматривать его как ретроградный бред; на втором — заключительном — этапе бред подвергается полной критической переработке.

Ниже приводится история болезни больного со своеобразной динамикой депрессивно-деперсонализационно-ипохондрических явлений, отражающей преобразование отношений между первичными и вторичными компонентами синдрома в процессе лечения.

Наблюдение 8. Больной Ю., 1940 г. рождения. Наследственность благоприятная. У матери во время беременности был токсикоз, слабая родовая деятельность. Извлекался щипцами. Развитие без особенностей. По характеру веселый, общительный, деятельный. Часто болел: ангины, грипп, холецистит. Одно время злоупотреблял алкоголем.

Первый приступ психического заболевания в возрасте 17 лет: вскоре после тяжелого гриппа развился ипохондрический синдром. Болезненное состояние длилось 4 месяца. После выздоровления был совершенно здоров 5 лет и работал грузчиком. В возрасте 23 лет, снова вскоре после гриппа и частых выпивок, внезапно заболел в марте 1963 г. Появились приступы ощущения легкости в теле, которое то охватывало все тело, то распространялось только на руки или ноги. В последующем это ощущение, сопровождавшееся похолоданием тела, не оставляло больного, лишь изменяясь в интенсивности. Кроме этого, испытывал чувство пустоты в груди, сжатия в голове, головную боль, боль в сердце, позвоночнике. Считал себя больным раком, туберкулезом, был очень угнетен, вызывал скорую помощь, так как временами испытывал страх смерти.

Три раза лежал в психиатрических больницах: под влиянием лечения становилось легче, но полностью здоровым не был.

В институте больной жалуется на тягостные ощущения легкости тела, рук, ног (особенно их наружных частей), пустоту, стесненность в груди, отсутствие ощущения напряжения в мышцах при движениях; часто ощущает потливость и похолодание конечностей. Все эти ощущения больной описывал спокойно, четко и лаконично. Явно никаких опасений не выявлял и мысли о раке и туберкулезе отрицал. Однако просил обследовать у терапевта, сомневался в том, что у него это на «психической почве».

Внешне больной не производил впечатления депрессивного и считал, что у него настроение ухудшается лишь при обострении телесных ощущений.

Соматически — склонность к колебаниям артериального давления до 120/70—140/100 мм рт. ст. Очаговых неврологических симптомов обнаружено не было.

Синдром можно было рассматривать как деперсонализационно- (чувство легкости, пустоты в груди, отсутствие ощущения напряженности) - ипохондрический (убежденность в заболевании раком, туберкулезом, приступы страха смерти в прошлом и скрытые опасения, несомненно существующие и теперь). Здесь, как и в предыдущем случае, ипохондричность выступала в форме интерпретативного ипохондрического бреда. Сомато-деперсонализационные явления, обилие вегетативных сенсаций, колебания артериального давления, рецидивирующее (интермиттирующее) течение дали нам основание рассматривать заболевание как диэнцефалопатию или, может быть, гриппозный диэнцефалит.

Имея в виду ведущее значение деперсонализационных явлений, тесно связанных с нарушениями настроения, мы применили сочетание мелипрамина с хлорацезином. Спустя неделю настроение больного явно улучшилось, повысилась его активность, общительность, постепенно стала слабеть и деперсонализационная симптоматика. Однако полностью больной от своих ощущений не освободился, несмотря на продолжавшееся в течение 2,5 месяца лечение с различными вариациями доз и

способов введения мелипрамина (от 300 мг внутрь до 150 мг внутримышечно и 50 мг внутривенно в сутки) и 60 мг хлорацизина. К концу этого периода он снова стал чуждаться общества больных, уклонялся от физзарядки, предъявлял прежние жалобы, высказывал опасения за свою судьбу, сомневаясь в том, что его вылечат, бывал угрюм и раздражителен.

Все это дало основание считать, что антидепрессанты улучшили настроение и несколько ослабили сомато-деперсонализационные явления. Однако вторичные опасения, страх перед исходом «неизлечимого» заболевания (т. е. интерпретативный ипохондрический бред) сохранились и вновь усилились вследствие неполного устранения деперсонализационных явлений. Исходя из этого, было решено с 23/III сочетать мелипрамин (по 50 мг внутривенно утром и днем и 100 мг внутрь вечером с небольшими дозами стелазина — до 15 мг в сутки). Уже спустя 3 дня больной отметил ослабление ощущения легкости и улучшение настроения. Это произошло, несмотря на появившуюся легкую непоседливость, которая была устранена артаном. Затем наступил период колебаний, который длился до конца первой декады апреля. С этого времени больной стал устойчиво активен, всегда хорошо настроен, несмотря на сохранившееся (хотя и ослабевшее) чувство легкости.

Стал сам упорно говорить о выписке, о которой за все предыдущее время пребывания и не упоминал. В последующем улучшение настроения нарастало и было в течение нескольких дней гипоманиакальным. Был переведен на прием мелипрамина внутрь (по 100 мг 3 раза в день) и успокоился, хотя и сохранил «прекрасное» настроение. Чувство легкости испытывал, но говорил, что он об этом почти не думает. После выписки вернулся к работе, считал себя совершенно здоровым, но продолжал получать стелазин.

Подытоживая это наблюдение, мы должны отметить, что в этом случае сочетание антидепрессантов (мелипрамин и хлорацизин) оказалось достаточным, чтобы способствовать улучшению настроения к некоторому ослаблению сомато-деперсонализационных переживаний. Однако их активности было недостаточно для полного устранения явлений деперсонализации. Это снова обострило беспокойство, опасения больного, питавшие интерпретативный бред.

Тревожное беспокойство, опасения были надежно устранены мощным нейролептиком — стелозином. Интересно, что в этой лечебной ситуации на фоне действия стелазина появилось тем не менее гипоманиакальное состояние. Оно сыграло хоть и косвенную, но, несомненно, большую роль в выздоровлении, так как способствовало изменению отношения больного к сохраняющемуся еще чувству легкости; оно привело в конечном счете к обесценению этого симптома, который первое время еще продолжал существовать, но уже перестал быть тягостным для больного. Следовательно, и в случаях с такой «многослойной» структурой сложных депрессивно-деперсонализационно-ипохондрических синдромов определяющим лечебный эффект был выбор лекарственного средства, который опирался на правильную оценку модальности ведущего аффекта.

У обоих этих больных имела место сомато-деперсонализация, был ипохондрический интерпретативный бред, но в первом случае (наблюдение 7-е) ведущим компонентом, стержнем синдрома была депрессия, а в наблюдении 8-м опасения и страх. В соответствии с этим эффективными средствами для лечения первого больного были антидепрессанты, а для второго — мощный нейролептик — стелазин, добавление которого к мелипрамину решило исход болезни.

Депрессивно- и тревожно-ипохондрические синдромы

Известно, что лечение больных с ипохондрическим синдромом является едва ли не самой трудной задачей. Складывается впечатление, что даже богатый арсенал психотропных средств сравнительно мало изменил, в общем, безотрадную картину, которая открывается при обозрении результатов лечения этих больных.

Однако в области изучения патогенеза, исследования психопатологической структуры, клинко-психопатологической дифференциации именно этих синдромов сделано немало интересного и значительного. В этой связи следует отметить ряд исследований отечественных и зарубежных авторов [94, 2, 3, 95, 34, 35].

Вместе с тем эти несомненные достижения, в общем, мало используются для целей терапии, и данные, касающиеся патофизиологических основ ипохондрических синдромов и их психопатологической структуры, не определяют в должной мере направление поисков эффективных лечебных средств.

Мы полагаем, что более дифференцированный выбор лекарственных препаратов, опирающийся на уточненные особенности психопатологической структуры, может приобрести существенное значение в повышении эффективности терапии.

В этой связи, применительно к ипохондрическим синдромам, наиболее существенное значение имеет выяснение патогенной роли периферических компонентов синдрома (парестезии, сенестопатии), их соотношений с аффективностью различной модальности, а также характер патогенных связей этих относительно элементарных и сложных второсигнальных психопатологических образований (сверхценные идеи, бред).

Известно, что ипохондрические синдромы встречаются в рамках различных заболеваний. Однако для наших целей наиболее важно и удобно изучить связь лечебного эффекта и психопатологической структуры в рамках аффективных психозов.

Естественно, что наиболее пригодной «моделью» для исследования значения (для судьбы синдрома) лечебного устранения простых, первичных нарушений эмоциональности являются депрессивно-ипохондрические синдромы. Однако мы должны будем коснуться и терапевтического регресса тех ипохондрических синдромов, в психопатологической структуре которых ведущее, стержневое место занимают аффекты и иной модальности и сложности.

Для изучения терапевтического значения исходной психопатологической структуры и ее динамики нам казалось удобным расположить истории болезни в порядке перехода от простых к более сложным синдромам.

Наблюдение 9. Больная О., 1913 г. рождения. Ткачиха. Наследственность благоприятная. По характеру живая, деятельная, энергичная, решительная, сдержанная, спокойная, общительная женщина. Менструации — с 15 лет, без особенностей, регулярно приходят до сих пор. Болела только печенью. В прошлом колебаний настроения не было. За два месяца до обращения перенесла операцию по поводу кисты яичника, которая прошла благополучно, но сопровождалась болями в животе. После выписки из больницы продолжала испытывать боли и неприятные ощущения в животе, «похожие на жжение и царапание». Плохо спала ночами, ухудшился аппетит, «пища стала как камень, которые в живот бросаешь». Похудела, «стало плаксивое настроение», ничем не могла заняться, «все из рук валилось». Взяла очередной от-

пуск, но он кончается, а улучшения никакого от отдыха не чувствует. Ничего делать не может, думает о своей боли, опасается, что не поправится. Плачет, просит помощи.

Объективно: мимика скорбная, глаза полны слез. Часто вздыхает, описывает свои ощущения как боль и жжение, разливающиеся по животу. Отчетливого чувства тоски не испытывает, говорит лишь о плохом настроении, которое связывает с болями в животе. Суточных колебаний настроения нет. Высказывает идеи безнадежности своего заболевания, сообщает, что временами испытывает чувство отчаяния. Охотно выслушивает разубеждения и как будто несколько успокаивается.

Соматически: без каких-либо уклонений, кроме незначительного повышения артериального давления — 135/90 мм рт. ст. При исследовании чувствительности временами предъявляет повышение болевой чувствительности в зоне Захарьина-Хэда, соответствующей печени.

Больной был назначен мелипрамин внутрь в возрастающих дозах с тем, чтобы она на 4-й день принимала 175 мг (75 утром, 75 днем и 25 мг вечером). На 9-й день сообщила, что ей стало легче: «стала тише боль и на душе спокойнее». Улучшились аппетит и сон. «Надежда на поправку есть, но все еще иногда и сомневаюсь». Мимика стала более живой. Через 14 дней больная сообщила, что чувствует себя здоровой.

Объективно: мимика живая, речь модулированная. Еще в течение 2 недель она принимала мелипрамин в убывающих дозах, а затем вернулась к работе. Через год — продолжает быть здоровой.

Синдром этой больной мы рассматриваем как сенестопатически-депрессивный. Диагностически дифференцируя между депрессивной фазой маниакально-депрессивного психоза и соматогенным психозом, можно было бы склониться к первому, но отчетливые депрессивные переживания, которые возникали как будто одновременно с сенестопатией, отсутствие нарушений менструального цикла, торможения, суточных колебаний настроения лишают эту диагностику уверенности. Она могла бы стать более полной после появления повторного депрессивного или маниакального приступа.

Главный интерес этой истории болезни заключается в непосредственной связи между неопределенными, но тягостными ощущениями и плохим настроением с идеями безнадежности. Судя по сообщениям больной, которые проверить оказалось трудным, все эти переживания возникли одновременно. Важно, во всяком случае, подчеркнуть, что они исчезли под влиянием лечения почти одновременно, но наблюдался незначительный разрыв между одновременным исчезновением сенестопатий и плаксивого настроения и устранением идей безнадежности, которое произошло спустя еще 4 дня. Нельзя также не отметить чрезвычайно быстрого устранения в общем всех болезненных переживаний, которое произошло после 8-дневного приема внутрь средних доз мелипрамина (175 мг в сутки).

Все это дает основание считать, что вся целостная структура сенестопатически-депрессивного синдрома непосредственно отражает нарушения мозговых систем, ответственных за висцеральную чувствительность и состояние эмоциональной сферы. Важно подчеркнуть весьма элементарную структуру синдрома, все содержание которого почти исчерпывается физиогенными симптомами (сенестопатия, депрессия). К вторичным образованиям здесь можно отнести лишь идеи бесперспективности, которые, очевидно, следует рассматривать как реакцию личности на длительные тягостные ощущения. Никакой сверхценной или тем более бредовой, собственно ипохондрической, интерпретации мы у этой больной не видим. Однако вторичный характер идей бесперспек-

тивности является несомненным и подтверждается их чуть более поздним исчезновением под влиянием лечения.

Приведем для сравнения еще одну историю болезни, в которой идентичные симптомы, сочетаясь, сформировались тем не менее в синдром с несколько иной структурой.

Наблюдение 10. Больной В., 1916 г. рождения. Отец пил. Больной по характеру человек энергичный, решительный, любит общество, активно занимается общественной работой, но был несколько склонен к мнительности, «переживал за детей». В семье отношения хорошие. Ничем не болел. Колебаний настроения не было. За два года до поступления в больницу стал страдать изжогами, затем болями в животе. Была диагностирована язва желудка и произведена операция, после которой рана долго не заживала. Однако, несмотря на то, что с тех пор прошло больше года, боли в животе не только не прошли, но стали приобретать все более и более тягостный характер, а около полугода назад они «спустились в мошонку». С тех пор «не стало жизни», весь живот «горит как в огне и свербит». Перестал заниматься семьей, детьми, так как «нет сил, — только бы в постель». Последние три месяца не работает. («Ни о чем не могу думать, только о болезни»). Считает, что у него, «наверное, страшная опухоль и весь живот сгнил». Обращается к различным врачам, но безрезультатно. Инвалид II группы.

Объективно: мимика скорбно-растерянная. Умоляюще смотрит на врача, просит о помощи. Сообщает о своих переживаниях с причитаниями, чрезвычайно детально, с множеством метафор излагает жалобы: «Раньше просто была боль при шевелении, потом дышать стало трудно, везде как вколы появились, а потом...» — безнадежно машет рукой, плачет. Успокоившись, сообщает, что «боль в мошонку по ниточкам спускалась, а каждая ниточка как огонь». Теперь он испытывает, «как весь живот западает, как внутрь втягивается, при этом ниточки натягиваются, а потом, как клубком, сворачиваются и камнем в мошонке перемещаются». Во время этого рассказа больной несколько оживляется, помогает себе разнообразными жестами, иначе ему кажется, что его не понимают, тогда он повторяет снова и снова уже сказанное, раздражается, говорит: «Зря стараюсь, кто не испытал, тот не поймет». Высказывает уверенность, что у него опухоль в животе, которая «прорастает корнями во все уголки и закоулки», он ее чувствует «и кожей и мясом». Считает, что «здесь лекарствами не поможешь — тут надо что-то сделать». Просит врача ускорить лечение, «спасти» его. Он чувствует, что ему «будет все хуже и хуже». («И теперь уже, наверное, не спасись — умру в мучениях, не выдержу...», на лице при этом появляется испуганно-плаксивая мина.) На вопрос, испытывает ли он тоску, запричитал: «Как же тут не тосковать, как не убиваться, как себя и семью не пожалеть, если живешь в мучениях...». Держит при этом руку на сердце.

Отчетливых суточных колебаний настроения не было, но во вторую половину дня все же становится значительно спокойнее. Торможения нет.

Соматически: сухой язык, запоры. Артериальное давление 145/80 мм рт. ст. При исследовании чувствительности обнаружена общая гиперальгезия, особенно выраженная в области живота. Здесь, однако, без резких границ, уколы воспринимаются необычно: «Ой, больно, выворачивает», — больной вздрагивает, изгибается, просит прекратить исследование.

При психопатологическом анализе больного не возникало сомнений в том, что в данном случае мы имели дело с ипохондрическим синдромом.

мом. Однако не складывалось отчетливого представления о том, как нужно квалифицировать ипохондрические переживания (сенестопатии, психалгии, соматические галлюцинации?), и какова модальность ведущего аффекта.

Ясная связь ощущений с операцией и болями, их яркая, сочная сенсорность, изменения чувствительности дали основания рассматривать их как сенестопатии. Причудливость и нечеткость описаний, генерализация ощущений, патологический характер болевой чувствительности позволили думать об этих сенестопатиях как о гиперпатии, как о выражении перераздражения таламических аппаратов чувствительности (по М. И. Аствацатурову [8]). В этом смысле можно было считать, что наш больной страдал висцеральной каузалгией. Это обстоятельство, в также причитания больного, чаще уныло-печальные, чем тревожные, нерезкие проявления страха привели нас к решению считать ведущим аффективным компонентом тоскливость, хотя полной уверенности у нас относительно этого не было.

Таким образом, мы квалифицировали синдром как тоскливо-сенестопатически-ипохондрический. Заболевание диагностировалось как соматогенный психоз или соматофрения, по В. М. Бехтереву [13].

Исходя из этих соображений и опираясь на случаи, подобно предыдущему больному, успешно лечившиеся мелипрамином, было решено и этого больного лечить указанным антидепрессантом.

Больному назначено лечение мелипрамином. Через 5 дней от начала лечения он получал 225 мг в сутки внутрь. Эта доза сохранялась в течение 10 дней без существенного эффекта: может быть, больной стал чуть менее навязчив со своими жалобами. Однако он по-прежнему ничем не был занят. Доза мелипрамина была доведена до 300 мг в сутки, и постепенно после этой второй прибавки было замечено, что состояние больного начало несколько изменяться. Это выражалось в том, что он стал активнее, но вместе с тем и раздражительнее, грубее; стал включаться в труд, в игры, иногда смотрел телепередачи. Однако все эти занятия продолжались недолго и внезапно перемежались жалобами на «корневую опухоль», на ощущения в животе, в области наружных половых органов, где «что-то то сворачивается клубком, переливается, пузырится»; живот «то вздувает, то втягивает и выворачивает», он «то холодеет, то горит...». Требовал дежурного врача, угрожая жаловаться. Было замечено, что тревожность и гневливость нарастают к вечеру.

Спустя полтора месяца, когда мы увидели, что начавшееся улучшение не развивается (повышение активности, улучшение настроения), а вместе с тем нарастает раздражительность и тревожность, было решено сочетать активирующее действие мелипрамина с успокаивающим влиянием аминазина. Это казалось показанным в целях устранения тревожных опасений и непосредственного подавления яркой чувственной окраски сенестопатий. Больной получал 150 мг мелипрамина утром и через 1½ ч 50 мг аминазина, на ночь — 75 мг аминазина. Спустя несколько дней больной стал менее подвижен, казался более собранным и спокойным: мог дольше работать в часы трудотерапии, длительное время смотрел телепередачи, как будто реже обращался с жалобами. Через две недели после начала комбинированного лечения сам признал, что ему стало легче: теперь перестал опасаться, что болен неизлечимой болезнью, что будет становиться все хуже и хуже. «Кажется, и болеть стало не так, вроде вглубь боль ушла». Этой характеристикой больной и ограничил свои жалобы в области *locus morbi*. Об опухоли сам тоже ничего не говорил.

В посл
чивалось по
отделения,
боли и дру
кратились.
нехотя. Пр
ском отде
мыслей не

Ночная
как больно
рованного
в удвоенно
Через неск
угрюмое, з
«о нитях»,
нако об оп
женно отр
назина (50
ние. После
мина и ам
ное парал
мал по 100
зина вечер
водила к с

При в
боли, у н
которые с
планирова
катамнест

В све
зировать
чтобы вы
Напо
синдром
залось, чт
дало ради
шилось.

ослаблени
жением н
мости бо
известное
оживлени
рактерной
в это вре

Все
шим ком
связанна
те с чувс
чувство
причудли
стороны,
тиям, а
нить окр
ное, опа
остроты

В последующем улучшение нарастало: все более и более упорядочивалось поведение, становился усидчивее, активно участвовал в жизни отделения, стал ходить на наружные работы. Спонтанные жалобы на боли и другие неприятные ощущения в области живота и мошонки прекратились. На вопросы о них отвечал немногословно, скупой и как бы нехотя. Про опухоль сказал, что слышал о ней от соседей в хирургическом отделении, «а когда заболело, и подумал про нее, теперь таких мыслей нет».

Ночная доза аминазина за это время была увеличена до 100 мг, так как больной стал хуже спать. Через три недели после начала комбинированного лечения больному стали давать вместо аминазина пропазин в удвоенной дозе вместе с прежним количеством мелипрамина (250 мг). Через несколько дней его состояние начало ухудшаться: снова стал угрюмее, затем снова появились ощущения в области живота, разговоры «о нитях», «корнях», неусидчивость, напряженное выражение лица. Однако об опухоли больной сам не говорил, а в ответ на вопросы раздраженно отрицал такие мысли. Через 8 дней был возобновлен прием аминазина (50 мг вечером и 75 мг на ночь), который снова принес облегчение. После нового 3-недельного лечения указанными дозами мелипрамина и аминазина было (в течение 2 недель) осуществлено постепенное параллельное снижение доз, и к моменту выписки больной принимал по 100 мг мелипрамина (50 мг утром и днем) и 25 и 50 мг аминазина вечером и на ночь. Попытка дальнейшего уменьшения доз приводила к оживлению патологических ощущений.

При выписке больной был практически здоров: не жаловался на боли, у него было хорошее настроение, и исчезли мысли об опухоли, которые он критически расценивал. Он интересовался жизнью семьи, планировал возвращение к труду. Больной уехал в деревню и поэтому катamnестически не прослежен.

В свете данных терапевтического регресса важно снова проанализировать истинную психопатологическую структуру синдрома с тем, чтобы выяснить причину неудачного лечения мелипрамином.

Напомним, что мы были первоначально склонны рассматривать синдром как тоскливо-сенестопатически-ипохондрический. Однако оказалось, что длительное лечение большими дозами антидепрессанта не дало радикального эффекта, хотя настроение больного несколько улучшилось. Вместе с тем после назначения аминазина было отмечено ослабление остроты ощущений, которое наступило одновременно со снижением напряженности опасений, уменьшением уверенности в неизлечимости болезни. Трактовка болезни как опухоли исчезла лишь спустя известное время. Важно, что начавшийся рецидив проявился в виде оживления ощущений, которое сопровождалось снова появившейся характерной причудливостью их описаний. Однако об опухоли больной в это время еще не заговаривал.

Все это свидетельствует о том, что фактически первичным, ведущим компонентом, стержнем синдрома является сенестопатия, тесно связанная с переживанием угрозы существованию, т. е. в конечном счете с чувством страха (очевидно, всякое необычное ощущение вызывает чувство тревоги или страха). Следует считать весьма вероятным, что причудливо-метафорический характер описания ощущений, с одной стороны, отражает их реальную необычность, свойственную гиперпатиям, а с другой — является выражением стремления больного объяснить окружающим (а отчасти и самому себе) тяжесть, упорство и, главное, опасность его болезни. На определенном этапе, под влиянием остроты ощущений, эти переживания получают фабулу — больной

интерпретирует свои ощущения в форме бредовой идеи: «у меня опухоль». Эта идея есть объяснение болезни и вместе с тем устрашающий вывод, заставляющий снова и снова прислушиваться к своим ощущениям (тем самым усиливая их), классифицировать их, тщательно регистрировать все изменения и т. п.

Таким образом, неудачный первоначальный выбор лекарственного средства (антидепрессанта — мелипрамина) зависел от неадекватного определения ведущего аффекта: мы, по аналогии с предыдущей больной, полагали, что таковым является тоска. Однако у той больной неприятные ощущения возникли в области операционного поля и были хоть и тягостны, но понятны больной как результат операции; они еще не переродились в необычно причудливые ощущения, связанные с перераздражением таламических аппаратов чувствительности [8], их скорее можно было сблизить с парестезиями.

У данного больного главным переживанием была необычность ощущений, которые были именно поэтому загадочно-ужасными. После формирования объясняющей бредовой идеи этот страх стал постоянным, хотя он явно и не выступал на поверхность. Возможно, что его внешним «представительством» была растерянность, которой мы не придали этого специфического значения. Очевидно, следует иметь в виду, что за такими слабыми проявлениями могут фактически скрываться сильные аффекты страха, которые необходимо учитывать при выборе лекарственных средств. Мы «переслаивали» антидепрессант нейролептиком, так как раньше думали, что он лишь должен предупредить обострение тревоги, наступившей, как казалось, после мелипрамина. Впоследствии мы убедились в решающем лечебном значении аминазина, но мелипрамина все же не отменили, так как хотели сохранить его эффекты активации и опасались аминазиновой депрессии. У нас не было оснований пожалеть об этом в данном случае, как и у других аналогичных больных.

Приводимая ниже история болезни представляет большой интерес, он связан с тем, что у этого больного на протяжении его длительной болезни можно было проследить весьма разнообразные изменения психопатологической картины. Эти изменения представляли собой различные сочетания (в целостных синдромах) первичных, физиогенных симптомов и вторичных психопатологических образований, которые обнаруживали и неоднородную «терапевтическую чувствительность».

Наблюдение 11. Больной В. 1922 г. рождения. Инвалид II группы. Наследственность благополучная. В раннем развитии и школьных годах — ничего заслуживающего специального внимания. После окончания школы служил в армии, принимал участие в Отечественной войне. Вернувшись с фронта, учился в Высшей партийной школе, затем был избран председателем колхоза. С работой всегда справлялся, был на хорошем счету.

Мастурбировал с 4 лет, половая жизнь с 13 лет. Женат, имеет 2 детей, в семье хорошие отношения. По характеру деятельный, общительный, вспыльчивый, решительный, настойчивый, но с некоторой склонностью к мнительности. Перенес все детские инфекции; в 14 лет болел малярией. В 17 лет заразился гонореей, лечился плохо — стеснялся. Иногда испытывал в половых органах неприятные ощущения, которые временами обострялись. Имел легкую контузию во время войны.

Впервые обратился к невропатологу в декабре 1961 г., когда после внезапного усиления болей в половых органах появился «спазм мышц гортани и челюсти», с последующей утратой сознания. По словам близких, был судорожный припадок. В дальнейшем припадки с аналогич-

ными пр
веден н
появили
был пом
хиатрич
Пси
времен
ских на
заднем
сти, «чт
себя не
но нака
войны
щий че
высказ
вой обл
каивает
тись по
Пр
сутстви
была о
сухожи
нений
По
расте,
вание
квалиф
тральн
В
ских п
ние по
У
давали
рома
мелип
амина
но до
менно
Ч
делан
имеет
право
холи
ликво
был э
больн
в сво
канал
выра
выска
детей
на «о
больн
череп
«глав
15*

ными предвестниками повторялись. В связи с этим больной был переведен на инвалидность II группы и жил дома. Однако в конце 1962 г. появились неприятные ощущения в низу живота, в связи с которыми он был помещен в стационар местного диспансера, а затем переведен в психиатрическое отделение института им. В. М. Бехтерева.

Психическое состояние при поступлении: выражение лица унылое, временами страдальческое, Сознание ясное. Интеллектуально-мнестических нарушений нет. Многословно сообщает о болях в низу живота и заднем проходе. Говорит о том, что испытывает там чувство боли, тяжести, «что-то растягивается, как струны, напрягается». Угнетен, считает себя неизлечимым больным. Вместе с тем утверждает, что он правильно наказан «за грехи», за свою «разнузданную» половую жизнь во время войны и раньше, за измены жене, за заражение гонореей... Он «пропащий человек», его «ждет смерть», его семья тоже пострадает. Эти высказывания все время перемежаются жалобами на боли в паховой области, просьбами о помощи. Вместе с тем, будучи отвлечен, успокаивается, адекватно реагирует на шутку, может быстро встать, пройти по комнате.

При неврологическом освидетельствовании у больного (при отсутствии уклонений со стороны 1—5-й пары черепномозговых нервов) была обнаружена сглаженность левой носогубной складки и повышение сухожильных рефлексов на верхних и нижних конечностях слева. Изменений со стороны чувствительности установлено не было.

Появление эпилептических припадков в относительно позднем возрасте, особенности их ауры, неврологическая симптоматика дали основание думать об опухоли мозга. Психопатологическая картина была квалифицирована как депрессивно-ипохондрическая. Вопрос о центральном происхождении висцеральнойгии оставался открытым.

В связи с изложенным, одновременно с назначением диагностических процедур (электро- и пневмоэнцефалография), было начато лечение психоза.

Угнетение, идеи малоценности, самообвинения, бесперспективности давали основание рассматривать в качестве ведущего компонента синдрома депрессию, и поэтому больному было 23/XII назначено лечение мелипрамином по 50 мг утром и 25 мг днем внутримышечно и 75 мг аминазина на ночь. В последующем дозы были увеличены соответственно до 75—50 мг мелипрамина и 150 мг аминазина на ночь. Одновременно больной получал люминал с дилантином по 0,03 мг 3 раза в день.

Через 4 дня после назначения мелипрамина больному была проделана пневмоэнцефалография. Согласно заключению рентгенологов, имеет место «Суживающий процесс в глубине лобно-теменной области правого полушария, парасагиттально. Не исключена возможность опухоли глиального характера». Во время процедуры (было выведено 12 см³ ликвора и введено 55 см³ воздуха; давление 510 мм водяного столба) был эпилептический припадок. Однако в последующем, уже через день, больной не жаловался на боли в голове, но полностью был погружен в свои ощущения в области паха, низа живота и мочеиспускательного канала. Спустя 2 недели состояние стало изменяться к лучшему. Это выражалось в исчезновении уныния, идей бесперспективности, перестал высказывать и мысли о своей греховности, опасения за судьбу жены, детей. Стал выходить на трудотерапию, смотрел телепередачи. Все же на «ощущения» жаловался с прежней настойчивостью. Когда после ПЭГ больному было сообщено, что у него имеется заболевание в области черепа, он отнесся к этому поверхностно и продолжал утверждать: «главная болезнь в животе, это результат гонореи», а врачи непра-

вильно диагностировали его болезнь (неоднократные освидетельствования уролога не обнаружили никаких отклонений от нормы).

В связи с тем, что больной был взят женой на месяц домой, регулярное лечение мелипрамином продолжалось лишь 3 недели и прекратилось на этом этапе некоторого улучшения. Наиболее его важной особенностью явились отчетливая редукция собственно депрессивных переживаний, некоторое повышение активности и оживление общительности больного при сохранности жалоб на тягостные ощущения. Наблюдавшийся у этого больного регресс болезненных явлений отличался от того, что зарегистрировано в 9-м наблюдении, когда телесные болевые ощущения уступили лечебному воздействию одновременно с депрессией. Следовательно, у той больной телесная и «душевная» боль были различными внешними выражениями одного и того же эмоционального состояния, устранение которого вызвало исчезновение и телесного его выражения в форме болевых ощущений.

Большая торпидность проявлений «телесной боли» по сравнению с депрессивными переживаниями у данного больного дает основание рассматривать эти болевые сенсации как вызываемые специальным очагом в висцеральном мозгу, и потому весьма устойчивыми, или предположить, что они должны квалифицироваться как психалгии в понимании В. М. Бехтерева [12], т. е. как вторичное телесное выражение «бреда болезни», каковой, как всякий бред, уступает лечебным воздействиям всегда значительно позже.

В последующем больной был подвергнут операции костно-пластической трепанации в лобно-теменной области парасагиттально справа (8/II 1963 г.), которая не обнаружила опухоли. Больной уже на 7-й день после операции стал утверждать, что боли и различные тягостные ощущения в паховой области беспокоят его гораздо больше, чем головная боль. Ругал себя за согласие на операцию. В таком состоянии больному был назначен фенэталзин. Ингибиторы МАО с успехом, как известно, применяются при альгических синдромах (стенокардия, язвенная болезнь). Одновременно больной получал рентгенотерапию. Через 3 недели после начала лечения фенэталзином (по 20 мг утром и днем, на ночь 50 мг аминазина внутрь) больной поправился, критически расценив свои «ощущения» как связанные «с головой». Интересно, что в этот период времени он стал жаловаться на боли в области послеоперационного рубца, о которых в прошлом не говорил. Таким образом, лечебные воздействия устранили не всякие болевые ощущения, а лишь те, которые можно рассматривать как психопатологические.

Естественно, что мы не можем приписать лечебный эффект только антидепрессанту, так как выздоровление наступило после операции и последующей рентгенотерапии.

Больной был выписан и вновь поступил под наблюдение через год. Жена сообщила, что до сентября 1963 г. он чувствовал себя вполне удовлетворительно: работал в огороде, много гулял, занимался с детьми. 1—2 раза в неделю возникали припадки без утраты сознания: закружится голова, испытывает сведение мышц челюсти. В сентябре ухудшился аппетит, настроение стало унылым, утверждал, что он «заразный», всех «заразил гонореей», он «враг народа, зря получает пенсию», его следует судить.

При поступлении (1/III 1964 г.) и в последующем выражение лица и поза — унылые. Дружелюбно настроен по отношению к врачам. Полностью ориентирован. Считает себя безнадежно больным: болит голова и низ живота. Но тут же заявляет, что страдает «не столько от болезни, сколько от своих грехов»: он вел распутный образ жизни, заразил всех

гонореей. Его семья и дети «пропали», он их «всю жизнь тиранил, мнил себя большим человеком, пупом колхоза». Его нужно «отправить по заслугам». В дальнейшем все беседы с врачами больной использует исключительно для высказывания различных идей самообвинения и просьб отправить в следственные органы. Ипохондрические жалобы являются большой редкостью. Систематически отказывается от еды, кормится после вливания амитал-натрия с кофеином. С больными общается мало. Следовательно, в этот раз после светлого (или почти светлого) промежутка у больного развился новый рецидив болезни. Приступ дебютировал в форме депрессивно-ипохондрического синдрома. В нем меланхолические переживания отчетливо выступают на первый план, а ипохондрические идеи явно менее актуальны. Имея в виду опыт лечения предшествовавшего приступа, было решено снова применить фенэталзин. Больной получал препарат внутрь до 80 мг в сутки (30 мг утром, 30 мг днем и 20 мг вечером). В течение первых 2 недель приема фенэталзина состояние не менялось: по-прежнему был пассивным, часто отказывался от еды. Стереотипно высказывал депрессивные идеи малоценности и виновности, настаивал на отправлении в следственные органы, просил отдать его койку более нуждающимся.

Начиная с 5—6 апреля, становится моторно активнее, лучше ест, заявляет, что смирился и не будет требовать суда над собой. Стал активно требовать исследования живота, где и «сидит опухоль», которую он «ясно» ощущает. Настаивает на том, чтобы живот разрезали. Спустя неделю снова на первый план выступают депрессивные идеи: он погубил семью, зря выставлялся, искал себе почестей. Дозы фенэталзина увеличены до 90, а затем до 100 мг (40—30—30 мг). В последующем, начиная с 16/IV, дозы фенэталзина медленно снижаются. Но в записях от 16 и 20/IV снова совершенно не звучат депрессивные высказывания, на которые не удается вызвать больного и наводящими вопросами. Все внимание снова сосредоточено на болях в паху, в горле. Утверждает, что врачи невнимательны, не хотят разобраться. Становится менее контактным, угрюмым. Иногда вместе с тем как будто с раздражением заявляет, что с ним пора кончать.

29/IV начато лечение стелазинем. Через 10 дней после начала лечения (получал 30 мг стелазина в сутки) сообщил, что он «уже давно понял, что его не считают больным, а в чем-то подозревают». Считает, что за ним следят с помощью различных технических средств и больных шпионов. Стал более подвижен, лучше ест, выходит на трудотерапию, смотрит телевизионные передачи. Теперь обвиняет врачей в том, что они незаинтересованы в его лечении, считает, что его семья загублена (не им, а кем-то) и страдала незаслуженно, «погубили» много хороших людей. Сам он «виноват», но не в этом. Стал больше жаловаться на головную боль. Постепенно становился все более и более активным, общительным, стал лучше есть. Наконец, 18/V, т. е. через 3 недели после начала лечения стелазинем (суточная доза 45 мг), встретил врача улыбкой и радостно сообщил о происшедшей с ним перемене. Он теперь понял, что никакой опухоли в животе у него нет и не было. Думал, что врачи к нему относятся враждебно, так как хотят его разоблачить как симулянта. За симуляцию и критические высказывания его лишили семьи и окружили наблюдателями, чтобы заставить признаться. Он был окружен телевизионными аппаратами, у окружающих даже в пуговицах были спрятаны приемники. Вначале он винил себя, но в последующее время тоска и мысли о виновности сменились чувством враждебности окружающего, опасениями, что он «во вражеском кольце». Он все это считал несправедливым, так как чувствовал, что болен, что у него

что-то в животе. В последние дни он начал понимать, что «тут что-то не так», что, наверное, он «зря обвинял врачей», а вчера окончательно понял, что все это была болезнь.

Эти сообщения больного, которые он впервые сделал уже вскоре после начала лечения стелазинем, проливают свет на истинную природу его переживаний, внутренние мотивы высказываний и поведения в их динамике. Очевидно, что депрессивно-ипохондрические переживания, с которыми он поступил в этот раз в институт, с их обращенностью на себя, скоро сменились обращенными вовне переживаниями враждебности окружающего. Возможно, что под влиянием систематического отрицания врачами серьезности его «болезни живота», в которой он был сам совершенно убежден, привела его к мысли о том, что врачи его подозревают в симуляции, следят в целях разоблачения и т. п. Естественно, что центральным компонентом синдрома стал страх, сопровождавшийся и вместе с тем усиливавшийся идеями преследования. Поэтому фенэталзин не мог быть полезен на этом этапе болезни. Он мог лишь усиливать эти переживания, и потому отмена фенэталзина и назначение стелазина были совершенно оправданы (напомним, что основанием для этого послужило изменение рисунка поведения: мимика больного, угрюмость, уклонение от общения с врачами). Здесь важно также напомнить, что в период лечения фенэталзином у больного были замечены колебания состояния, они выражались то в усилении собственно депрессивных высказываний с одновременным ослаблением ипохондрических жалоб, то в усилении последних, выступавших на фоне смягчения депрессии. Эти «реципрокные» отношения интересны сами по себе, но вместе с тем могут рассматриваться и как сигнал приближающейся перестройки стержневого переживания. К анализу возможных причин этой перестройки мы вернемся ниже.

Сейчас же остановимся на фактическом материале, который дают высказывания и поведение больного. Сообщив о своих переживаниях в период болезни и критически их проанализировав, больной рассказал, что он, желая умереть, расковыривал послеоперационный рубец на голове. В последующие дни неоднократно напоминает врачу об этом устно и в форме записок, просит не забыть показать его нейрохирургу, а также и урологу. Просит также о том, чтобы ему не отменяли гематоген, дрожжи, заказывает дополнительные продукты, словом, проявляет повышенную заботу о своем физическом состоянии.

Интересно, что при обследовании урологом больной отрицал, что болел венерическим заболеванием, и пожаловался лишь на неприятные ощущения в заднем проходе после дефекации и преходящие ощущения по ходу семенных канатиков. Никакого интереса к заключению уролога не обнаружил и на повторных осмотрах не настаивал.

26/V больному была произведена под местной анестезией операция удаления секвестра. Операция прошла без осложнений, но на следующий день у больного был судорожный припадок с поворотом головы влево. Через день он стал со слезами жаловаться на головную боль, сокрушаться по поводу того, что согласился сделать операцию. Еще через день начал высказывать своеобразные идеи самообвинения: решив сделать себе операцию, он «загубил семью», так как ему «раздолбили весь череп» и он теперь не поправится. Винил врачей в том, что они ему подсказали такое решение. Отказывался принимать лекарства.

После возвращения на психиатрическое отделение полон разнообразных обвинений против врачей. Под их влиянием ему «вынули весь мозг», он теперь «никогда не встанет на ноги: дураки хирурги ему раздолбили череп, а потом выгнали как собаку, как последнего подлеца из

своего отделения». Здесь «грязь и смрад» и он в этой «антисанитарной обстановке» никогда не поправится, он «задыхается от пыли». Утверждает, что он должен лежать неподвижно 7 дней, так как иначе «череп перекосится». Он уже чувствует это перекашивание, у него уже плохо открывается рот. Настроение — гневливо-угнетенное. Все время брюзжит, высказывает недовольство окружающим, ругает и себя за то, что поддался «злым советам», стонет от головной боли, плохо спит. В ответ на вопросы о прежних его ощущениях в паху и гениталиях подтверждает, что они и теперь есть, но без всякой настойчивости и аффективной окраски.

На психиатрическом отделении был налажен тщательный контроль за приемами стелазина (45 мг в сутки), и спустя 6 дней больной стал живым, приветливым, общительным, хорошо реагировал на шутку. Однако, несмотря на это отчетливое улучшение настроения, он все же продолжал говорить о том, что у него теперь «нет черепа», швы не срастутся опять и что операцию было делать нельзя, упрекал врачей за их советы. Но все это без прежнего уныло-раздражительного тона. В последующие дни — нарастающее улучшение настроения, повышение активности, но с сохранностью ипохондрических идей.

На 10-й день после операции — полный выход из психоза с хорошей критикой. Объяснил свои высказывания тем, что «все казалось ужасным», во всем видел «подтверждение близкой смерти, всех считал виновными в своих мучениях». Мучениями больной называл и сильные головные боли после операции, и страх за себя, и состояние обреченности, которое его охватило. Он считал, что это и «несправедливая судьба», и вина врачей, которые «хотели поскорее отделаться».

После месяца в устойчиво хорошем состоянии было начато снижение доз стелазина «зигзагом».

1/VII больной получил по 5 мг стелазина утром и днем и 15 мг на ночь (до этого он принимал 15 мг утром, 10 мг днем и 15 мг на ночь). 2 июля было назначено по 10 мг 3 раза в день и 75 мг аминазина на ночь. Еще 1/VII было отмечено «очень хорошее настроение», а 2/VII к вечеру больной стал жаловаться на «беспричинную тревогу». На следующий день тревога исчезла, но сохранилось «чувство неуверенности». Был доволен, что его решили одного домой не отпускать. Относится к своему состоянию критически, утешает себя, что «это от перемены погоды». После увеличения вечерней дозы стелазина до 15 мг настроение выравнилось. В последующем, несмотря на нарастание неврологической симптоматики: усиление головной боли, сомнолентность, связанных, как выяснилось, все же с ростом опухоли, — прежних психотических симптомов не появлялось. Энергичная дегидратация приостановила повышение внутричерепного давления. Сомнолентность значительно уменьшилась. Большой сохранил критическое отношение к своим прошлым патологическим переживаниям и, в общем, адекватно оценивал свое тяжелое состояние. По настоянию родственников больной был переведен в больницу по месту жительства.

Объединяя все данные наблюдения, прежде всего следует подчеркнуть, что болевой синдром больного действительно, как мы это и предполагали, можно рассматривать как психалгию. Это подтверждается тем обстоятельством, что при последнем обострении (после секвестротомии) в центре болевых жалоб были уже не гениталии, а голова. Казалось бы, что рост опухоли должен был бы и усилить прежние болевые ощущения и добавить к ним новые, связанные с недавним хирургическим вмешательством. Однако фактически старые болевые ощущения не только не возобновились и не обострились, а, наоборот, почти вовсе исчезли. Появились новые болевые ощущения, которые выступали в окружении при-

чудливых жалоб на «исчезновение» мозга, «перекашивание» черепа и т. п. Эти, явно inadequate, ощущения прекратились вместе с исчезновением психотического состояния, а оставшиеся жалобы на реальную послеоперационную головную боль имели, в общем, сдержанный, скупой, в смысле их словесного выражения, характер. Все это дает основание рассматривать альгический компонент всех психотических приступов как псевдоощущение, как ипохондрическую бредовую идею. В период первого приступа это была материализация, соматическое «продолжение» депрессивных переживаний. Для этого были «использованы» иногда докучавшие больному в прошлом, ощущения в области гениталий, в происхождении которых он имел основания себя обвинять и раньше. Однако очевидно, что для такой ипохондрической обработки ощущений или для их оживления необходимы какие-то прошлые или актуальные реальные ощущения. В данном случае — это ощущения в гениталиях или голове.

Выше обращалось внимание на то, что выраженность ипохондрических болей находится в обратном соотношении с выраженностью собственно депрессивных переживаний. Это и мы и наши сотрудники [55, 56, 35] уже регистрировали и в прошлом. Поскольку эти психалгии есть выразительная материализация, «объяснение» себе и окружающим депрессивных переживаний, оно необходимо и возможно лишь в тех случаях, когда депрессия не достигает очень большой тяжести. Усиление тоски, особенно сопровождающейся витальной окраской, прикрывает, подавляет, а может быть, делает психологически ненужными эти ипохондрические построения. Они часто связаны у депрессивных больных с их мыслями о симуляции, которые хоть и выступают как идеи самообвинения, но все-таки двойственны: больной, называя себя симулянт, всегда опасается все же, что его высказывания будут расценены как отражающие истинное положение вещей, что ему в конечном счете не доверяют. Во всяком случае у больных с *melancholia gravis* мы ипохондрических сенсаций не наблюдали, как их не было и в начале второго психотического приступа у данного больного. Они стали оживляться, когда собственно депрессивные переживания несколько ослабли под влиянием лечения фенэталзином.

Нельзя также не обратить внимания на то обстоятельство, что ипохондрические сенсации выступали у нашего больного не только в рамках депрессивного синдрома, как выражение идей малоценности, самообвинения, бесперспективности (первый, начало второго приступа), но и тогда, когда бред болевых ощущений, физического недостатка рассматривался как угроза существованию, идущая извне, являющаяся порождением внешних враждебных сил. В этом приступе (последний приступ после 2-й операции) аффективным стержнем синдрома являлась не тоска, а тревога или страх. Рудиментом их, как мы видели, может быть переживание неуверенности, которое возникало у нашего больного при легких обострениях. Естественно, что это состояние хорошо поддавалось лечению нейроплегиком — стелазин, устранившим страх, как главный аффективный стержень синдрома, который скорее всего надо рассматривать как дисфорический. Промежуточное положение занимает вторая половина второго приступа, когда у больного депрессивно окрашенные альгически-ипохондрические сенсации постепенно включились в структуру бреда преследования. Такая трансформация, как мы видели выше, не является чем-то характерным именно для данного синдрома. Однако мы обращаем на это внимание потому, что эта перестройка должна быть своевременно замечена, для того чтобы безотлагательно заменить антидепрессант малым или большим транквилизатором.

ром, устраняющим тревогу и страх и связанные с ними второсигнальные образования. Предвестниками такого преобразования ипохондрического синдрома были зарегистрированные нами чередования в выраженности алгически-ипохондрических и собственно депрессивных переживаний. Возможно, что безуспешное лечение фенэталзином этого приступа психоза было связано и с большей тяжестью депрессии (см. об этом у Ю. Л. Нуллера), а может быть, мы своевременно не заметили, как аффект тоски преобразовался или был блокирован аффектом страха.

Заключение

Итак, представленный материал, как нам кажется, может подтвердить, что принципы и направление анализа психопатологической структуры аффективных синдромов действительно обеспечивают возможность адекватного выбора лекарственных средств для их эффективного лечения.

Наиболее важным, как мы выяснили, является установление главной основы, стержня синдрома и его вторичных симптомов. При этом оказалось, что в процессе формирования, закрепления или регресса болезни первичные физиогенные и вторичные симптомы могут изменять свое положение в синдроме, приобретая различное значение для его существования, а следовательно, и в качестве цели для лечебного воздействия.

Мы видели, что в депрессивных, как и в некоторых близких синдромах, главным компонентом являются эмоциональные нарушения той или иной модальности и силы. Именно этими характеристиками аффективности определяется вся целостная структура синдрома; на эти характеристики должен быть ориентирован выбор лекарственного средства, или сочетания лечебных препаратов. Однако при этом следует иметь в виду иерархию аффектов, в силу которой, например, тревожность подавляется сильной тоской, а эта последняя вытесняется страхом даже в том случае, если он не очень силен. Относительно слабая напряженность аффекта способствует появлению вторичных (в том числе личностных) психопатологических образований; при выраженных аффектах тоски или страха психопатологическая картина часто исчерпывается физиогенными первичными симптомами.

Все эти закономерности должны учитываться при установлении ведущего компонента синдрома. Именно этот ведущий компонент является главным критерием для выбора лекарственного средства, поскольку другие симптомы занимают в синдроме подчиненное положение.

Самыми общими признаками, определяющими выбор лекарственного средства, являются обращенность аффекта на себя (антидепрессант) или вовне (транквилизатор). Однако среди первой группы смиренно-унылые, пассивные депрессивные больные нуждаются в лечении энергизаторами узконаправленного действия (ингибиторы МАО, хлорацизин), активно осуждающие себя (себя ненавидящие) депрессивные больные поддаются воздействию антидепрессантов более широкого спектра действия (мелипрамин, амитриптилин), применяемых в больших дозах, иногда нейроплегиков (стелазин) или их сочетаний.

В структуре деперсонализационных, и в особенности сенестопатически-ипохондрических, синдромов господствующее значение, «стержневое» положение приобретают вторичные бредовые или личностно-психогенные переживания. Корковая, гностическая аффективность этих синдромов более слаба по сравнению с первично физиогенными элементарными протопатическими аффектами. Но вместе с тем она более устой-

чива и способствует фиксации синдромов. В структуре аффективности даже в первично-депрессивно окрашенных синдромах появляется эмоциональность, обращенная вовне (опасения, страх). Все это определяет необходимость применения в таких случаях, наряду или вслед за антидепрессантами, нейроплегиков (стелазин).

Важное значение для обеспечения действенности лечебных мероприятий имеет наблюдение за психопатологической динамикой, развивающейся в процессе лечения.

Изучение изменений психопатологической структуры синдромов на первом, ориентировочном, «разведывательном» этапе лечения подтверждает правильность предварительных психопатологических квалификаций или отвергает их, а это в свою очередь связано с сохранением или отменой соответствующих лекарств.

На последующих этапах лечения, под его влиянием наступают дальнейшие преобразования психопатологической структуры синдрома. Иногда они становятся столь значительными, что свидетельствует о радикальном изменении той почвы, на которую первоначально влияло лекарство. При этом оно перестает действовать или вызывает нежелательные эффекты. Это требует своевременного изменения лечебного плана.

В связи с особенностями действия лекарственных средств мы в заключение хотели бы подчеркнуть необходимость наиболее полного использования избирательности их действия не только в качественном (узконаправленный антидепрессант, препарат комплексного действия и т. п.), но и, так сказать, в количественном отношении. Мы видели, что более сильный антидепрессант или транквилизатор вовсе не всегда является наилучшим лечебным средством. Интенсивность действия препарата должна соответствовать выраженности психотических явлений, которая определяется силой нарушений нейродинамики, лежащих в их основе. Полученные Ю. Л. Нуллером данные, указывающие на то, что каждый антидепрессант может «преодолеть» депрессию с выраженностью симптомов, не превышающую определенной величины, должны быть дополнены: выбор чрезмерно сильнодействующего препарата или его длительное применение может вызвать то появление вялости и сонливости, то быстро перевести депрессию в манию.

Мы представили результаты лечебного применения лекарственных средств относительно узконаправленного действия. Это было сделано сознательно, так как вытекало из задач изыскания наиболее патогенетичных приемов лечения. Совершенно ясно, что и в практическом отношении это является обоснованным, так как врач, опираясь на эти относительно однозначные принципиальные данные, всегда легко сможет их использовать и для адекватного выбора психотропных средств комплексного действия, которые существуют или будут синтезированы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамович Г. Б. Сб. невропсихиатрических работ, посвященных юбилею Р. Я. Голанта. Л., 1940, 74.
2. Авербух Е. С. Депрессивные состояния. Л., 1962.
3. Авербух Е. С. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии. Тр. Ленинградского о-ва невропатологов и психиатров, 2. Л., 1957, 31.
4. Авруцкий Г. Я. Тез. докл. Всесоюзн. съезда невропатологов и психиатров. М., 1963, 7.
5. Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964.
6. Авруцкий Г. Я. и Гурович И. Я. В кн.: Вопросы психофармалогии. М., 1962, 199.

7. Анохи
8. Аства
9. Бажин
10. Бамда
11. Банщ
12. Бехте
13. Бехте
14. Голан
15. Голан
16. Голан
17. Гольд
18. Жане
19. Жисли
20. Лапин
21. Луком
22. Малки
23. Масли
24. Миха
25. Мороз
26. Надж
27. Надж
28. Нака
29. Невз
30. Невз
31. Нулл
32. Нулл
33. Озер
34. Паше
35. Случ
36. Снеж
37. Суха
38. Суха
39. Суха
40. Тара
41. Урсо
42. Федо
43. Хаун
44. Хвил
45. Хвил
46. Хвил
47. Хвил
48. Хвил
49. Хвил
50. Хвил
51. Хвил
52. Хвил
53. Хвил
54. Хвил
55. Хвил

7. Анохин П. В. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., 1958, 471.
8. Аствацатуров М. И. Тр. Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, XX. Л., 1939, 220.
9. Бажин А. А., Нуллер Ю. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 8, 10, 1546.
10. Бамдас Б. С. Ж. невропатол. (Москва), 1960, 8, 1042.
11. Баншиков В. М., Юмашева Ю. С., Гальперина Р. Е., Молчанов Г. М. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1962, 53.
12. Бехтерев В. М. Обзорение психиатр., неврол. и экспер. психол., 1902, 4.
13. Бехтерев В. М. Обзорение психиатр., неврол. и рефлексологии, 1928, 5.
14. Голант Р. Я., Тр. Центр. ин-та психиатрии. М., 1940, 32.
15. Голант Р. Я. Невропатол. и психиатр., 1941, X, 3618.
16. Голант Р. Я. Тез. докл. X науч. сессии Укр. психоневрол. ин-та. Харьков, 1941, 38.
17. Гольденберг М. А. Ж. невропатол. (Москва), 1962, 2, 210.
18. Жане П. Неврозы. М., 1911.
19. Жислин С. Г. Очерки клинической психиатрии. М., 1965, 320.
20. Лапин И. П. Ж. невропатол. (Москва), 1964, 2, 281.
21. Лукомский И. И. Маниакально-депрессивный психоз. М., 1964, 115.
22. Малкин П. Ф. Клиника и терапия психических заболеваний с затяжным течением. Свердловск, 1956.
23. Маслиев А. Т., Юмашева Ю. С., Гальперина Р. Е. В кн.: Терапия психических заболеваний. Тр. 1-го Московского ордена Ленина мед. ин-та им. Сеченова, XV. 1963, 330.
24. Михаленко И. Н. Тр. Лен. об-ва невропатологов и психиатров. Л., 1966, 12.
25. Морозова Т. Н. В кн.: Вопросы психофармакологии. Л., 1962, 210.
26. Наджаров Р. А. Вестн. АМН СССР, 1962, 1, 51.
27. Наджаров Р. А., Морозова Т. Н. и Смулевич А. Б. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 53.
28. Накашидзе Е. Е. Автореф. дисс. Тбилиси, 1958.
29. Невзорова Т. А. Ж. невропатол. (Москва), 1959, 10, 1215.
30. Невзорова Т. А. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, XXIX. Л., 1963, 145.
31. Нуллер Ю. Л. Автореф. дисс. Л., 1964.
32. Нуллер Ю. Л. Контрольные методы в клиническом испытании новых антидепрессантов (в настоящем сборнике).
33. Озерецковский Д. С. Навязчивые состояния. М., 1950.
34. Пащенко С. З. Ипохондрические состояния. М., 1958.
35. Слуцкина П. И., Левтова Ф. А. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, XXIV. Л., 1961, 145.
36. Снежневский А. В. Вестн. АМН СССР, 1962, 1, 7.
37. Суханов С. А. Врач. газета, 1904, 1, 2.
38. Суханов С. А. Русск. врач, 1907, VII, 3, 79.
39. Сухарева Г. Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста. М., 1955.
40. Тарасов Г. К. Вопросы психофармакологии. М., 1962, 44.
41. Урсова Л. Г. В кн.: Терапия психических заболеваний. М., 1963, 273.
42. Федотов Д. Д. Вопросы психофармакологии. М., 1962, 5.
43. Хаунина Р. А. Антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы (в настоящем сборнике).
44. Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Вопросы психоневрологии. Л., 1954, 133.
45. Хвиливицкий Т. Я. Материалы совещания по психологии. М., 1957, 660.
46. Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии, 8. Л., 1957, 79.
47. Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии, 5. Л., 1959, 214.
48. Хвиливицкий Т. Я. Автореф. дисс. Л., 1958.
49. Хвиливицкий Т. Я. и Слуцкина П. И., Ефимов Е. Г., Кобиенц Е. Г. и Ковшуля В. С. В кн.: Вопросы лечения шизофрении в патофизиологическом освещении. Харьков, 1958, 247.
50. Хвиливицкий Т. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 5, 725.
51. Хвиливицкий Т. Я. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, XXIV. Л., 1961, 261.
52. Хвиливицкий Т. Я. Тез. докл. научно-практ. конференции в Рязани, 26—29/VI 1961. Рязань, 1962, 8.
53. Хвиливицкий Т. Я. Тр. Ленингр. науч.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, XXIX. Л., 1963, 75—90.
54. Хвиливицкий Т. Я. Тез. докл. IV Всесоюзн. съезда невропатологов и психиатров, 2. М., 1963, 275.
55. Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии. Л., 1964, 261; Сб. тр. Ленингр. об-ва невропатологов и психиатров, 10. Л., 1964, 261.

56. Хвиливицкий Т. Я. В кн.: Психофармакология и лечение нервных заболеваний. Материалы к научн. конф., Л., 1964, 53.
57. Штернберг Э. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1960, 3, 354.
58. Штернберг Э. Я. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 25.
59. Agin H. V. Am. J. Psychiat., 1963, 119, 12, 1173.
60. Akimoto H. Proc. of the third Meeting of the Colleg. Intern. Neuro-psychopharmacologicum, 1962. Amsterdam — Lond. — N. Y., 1964.
61. Bellok L. a. oth, Maniakal-depressive psychosis and allied conditions. N. Y., 1952.
62. Bennet F. J. Nerv. Ment. Dis., 1962, 134, 561, 135, 59.
63. Delay J. Les dérèglements de l'humeur. Paris, 1946.
64. Delay J., Deniker P. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 4, Suppl. 100.
65. Deniker P. Rev. prat., 1962, 13, 25, 3063.
66. Freyhan F. A. Am. J. Psychiat., 1959, 115, 7, 577.
67. Freyhan F. A. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 12, 1057.
68. Freyhan F. A. Canad. Psychiat. Ass. J., 1959, 86.
69. Freyhan F. A. Neuro-psychopharmacology, 1960, 2, 189.
70. Freyhan F. A. Proc. of the third Meeting of the Colleg. Intern. Neuro-Psychopharmacologicum, 1960, 2. Amsterdam — Lond. — N. Y., 1964, 189.
71. Fünfgeld E. Abhandl. Neurol. Psychiatr. Psychol. u. greuzgeb. Beinheft Mschr. Psychiatr. u. Neurol., 1936, 10.
72. Gebattel V. E. Nervenarzt, 1937, 3, 10, 248.
73. Gruhle H. Verstehende Psychologie. Stuttgart, 1956.
74. Grünthal E. Psychiat. et neurol., 1958, 136, 402.
75. Huhnerfeld J. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 1323.
76. Hvilivickij T. Ja. II Conferentia Hungarica pro Therapia et Investigatione in Pharmacologia. Budapest, 1964, 170.
77. Janzarik W. Canad. psychiat. Ass. J., Spec. Suppl. 1959, 4, 195.
78. Kalinowsky L. B., Hoch S. H. Somatic treatment in psychiatry, N. Y.—Lond., 1961.
79. Kielholz P. Nervenarzt, 1963, 4, 181.
80. Kielholz P., Labhardt F. Deductions tirees de nos connaissance sur les inhibiteurs de Mao par rapport à la classification clasique des psychoses (Цит. по № 79).
81. Kielholz P. u. a. Dtsch. med. Wschr., 1963, 33, 1581.
82. Kielholz P. F., u. a. Dtsch. med. Wschr., 1963, 34, 1617.
83. Kuhn R. Am. J. Psychiat., 1958, 115, 5, 459.
84. Leonhard K. Die Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin, 1957.
85. Leonhard K. Die atipischen Psychosen und Kleists Lehre von den endogenen Psychosen. Psychiatrie der Gegenwart, 2. Klinische Psychiatrie. Berlin — Göttingen — Geidelberg, 1960.
86. Lunn V. Proc. of the third Meeting of the Colleg. Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, 1962. Amsterdam — Lond. — N. Y., 1964.
87. Lunquist G. Nord. Psykiatrisk Tidskrift, 1961, XV, 1, 41.
88. Mayer-Gross W., Slater E. A., Roth M. Clinical Psychiatry. Ses. Edit. Lond., 1960.
89. Petrilowish N. Arch. psychiat., Nervenkr., 1961, 2043.
90. Pichot P. Nordisk Psykiatrisk, Tidskrift, 1961, XV, V, 421—435.
91. Polonio P. Dis. Nerv. Syst., 1961, 22, 8, 449—51.
92. Roulet H. a. oth. Am. J. Psychiat., 1962, 119, 5.
93. Russel R. W. In: Drugs and Behavior, 3. N. Y.—Lond., 1960.
94. Sattes H. Die Hipochondrische Depression. Halle, 1955.
95. Sattes H. Nervenarzt, 1962, 33, 2, 86.
96. Selbach N. Wien. med. Wschr., 1960, 110, 264.
97. Störning Y. E., Suchenwirth R., Völkel H. Psychiat. Neurol. 1962, 3, 85.
98. Tellenbach H. Nervenarzt, 1963, 2, 133.
99. Vidal G. B. Encephale, 1963, 52, 2, 167.
100. Weitbrecht H. Nervenarzt, 1953, 24, 489.
101. Weitbrecht H. Psychiatry der Gegenwart. Bd. II. Berlin — Gottingen — Geidelberg, 1960, 73.

PSYCHOPATHOLOGICAL BASES OF THE TREATMENT OF DEPRESSIVE STATES WITH NEUROPSYCHOTROPIC DRUGS

T. Ja. Khvilivitsky

In the introduction the author distinguishes the general and particular aspects in aims and methods of psychopharmacology and treatment psychiatry. Treatment psychiatry uses psychopharmacological recommendations being free from demands of pure

experiment, which is necessary for proper pharmacological explorative studies. Hence the author sees his task in the finding of possibilities for the most adequate choice of drugs and their combinations. This choice would come from peculiarities of the syndromological structure of different depressive and similar states and its dynamics.

The author applied individual dynamical psychopathological analysis of a number of „model“, i. e. the most typical psychotic patients.

There were selected from 210 depressive patients, who were admitted and studied in the clinic directed by the author, 11 the most typical case-reports. Detailed psychopathological analysis of these hospital patients is given in this paper which consists of 3 sections.

I. Premises and tasks; II. Some general problems of psychopathology of depressive states and initial-tentative stage of therapies; III. Forms of depressive states and peculiarities of neuropsychotropic treatment: a) depressives with fear, b) obsessives and patients with depersonalizations, c) depressive or anxious hypochondrie syndromes.

Conclusions are based on indicated data.

The author demonstrated that adequate selection of medicine can be provided through such a psychopathological analysis which is apt to reveal the foundations, the physiogenical pivot of the syndrome and its secondary symptoms.

Emotional disturbances of some modality or degree are the main component of depressive and certain similar syndromes. Namely these affectivity characteristics determine the general syndrome structure; namely these phenomena have to determine the choice of drugs or their combinations. Never the less one must bear in mind the fact that here acts an affects hierarchy, when e. g. anxiety is suppressed by heavy anguish and the latter may be superseded by fear even in instances, when it is not much violent.

Comparatively feeble tension of the affect favours apparition of secondary (including personal) psychopathological formations; with marked affects of anguish or fear tableau morbid is limited by primary physiogenetic symptoms.

All these regularities must be allowed for establishment of the leading component of available syndromes. Namely this leading component is chief criterium for drugs selection, for others symptoms take dependent positions.

Ego- or milieu-oriented affect gives place to the alternative of an antidepressant or tranquilizer. However, following these general directions one must take into account that among the 1st group mildmorse, passive depressive patients are in need of energizators of particular-directed action (inhibitors of MAO, Chloracyzin) whereas persistently self-accusatory, self-detesting depressives may be controlled with antidepressants of large spectrum (Melipramin, Amitriptilin) by high doses, and at times with neuroplegics (Stelazin) or combinations.

In the structure of depersonalization syndromes and peculiarly in the structure of senestopathie-hypochondriae ones secondary delusional or personal and psychogenic experiences assume dominant significant and central („pivotal“) position. Cortical, gnostic affectivity of these syndromes is more feeble in comparison with primarily-physiogenical, elementary, protopathical affects. Nevertheless it is more stable and furthers the fixation of syndromes.

Out-oriented emotionality (anxiety, fear) may take place even in primary depressive-like syndromes.

All that determines in such cases the necessity of indications of neuroplegics (e. g. Stelazine) simultaneously with antidepressants or after their application.

Observations of psychopathological dynamics at the course of illness is great importance to ensure efficacy of therapy.

Study of changes at the course of first tentative stage of treatment confirms correctness of preliminary psychopathological qualifications or rejects them, and this, in its turn, is connected with retention or withdrawal of suitable medicines.

At further stages of treatment, because of its influence, subsequent transformations of psychopathological structure set in. Sometimes they become so significant, that are indicative of radical transformation of the ground, which was primarily effected by drug. Here the latter ceases to act or causes undesirable effects, which affects the psychopathological picture and demands of changes in treatment schemes.

Study of psychopathological transformations, ensured in the process of therapy, is utilized by the author as well for more precise definition of pathogenesis of different depressive and similar syndromes which we meet with various diseases.

РЕЗУ.

Фар
хлорац
тории
Е. Л. Ш
депресс
тральн
см. ста
жению,
рого пр
На
ацизин
1. С
2.
певтиче
3.
ных со
4.
По
уже пр
нее бы
может
Ми
ацизин
них бы
77 лет.
ниакал
сосуди
психоз
Хл
обычно

РЕЗУЛЬТАТЫ ПЕРВИЧНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ НОВОГО АНТИДЕПРЕССАНТА ХЛОРАЦИЗИНА

А. А. Бажин и Ю. Л. Нуллер

Отдел гериатрической психиатрии
(руководитель — проф. Е. С. Авербух) и
отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий)

Фармакологическое изучение нового фенотиазинового препарата хлорацизина (10-β-диэтиламинопропионил-2-хлорфенотиазин) в лаборатории психофармакологии института им. В. М. Бехтерева привело Е. Л. Щелкунова к заключению, что хлорацизин должен обладать антидепрессивным эффектом, поскольку он, как и тофранил, обладает центральным адreno- и холинолитическим действием [9, а также см. статью Е. Л. Щелкунова в настоящем сборнике], и, по его предложению, хлорацизин прошел клиническое испытание, результаты которого приводятся в настоящей статье.

Нами была проведена первая стадия клинического испытания хлорацизина с тем, чтобы дать ответ на следующие вопросы:

1. Обладает ли лекарство ожидаемым антидепрессивным эффектом.
2. Если обладает, то каковы в общих чертах особенности его терапевтического действия.
3. Какова оптимальная доза хлорацизина при лечении депрессивных состояний.
4. Какие побочные эффекты ему свойственны.

Последняя задача значительно облегчалась тем, что хлорацизин уже прошел испытание в кардиологической клинике [1, 2, 4]. Тем не менее были основания думать, что специфика психических заболеваний может определить появление каких-либо специфических осложнений.

Мы провели в условиях психиатрического стационара лечение хлорацизином 45 больных с выраженной депрессивной симптоматикой. Среди них было 26 мужчин и 19 женщин. Возраст больных колебался от 22 до 77 лет. По диагнозам больные распределялись следующим образом: маниакально-депрессивный психоз — 25, инволюционная депрессия — 5, сосудистые психозы — 8, посттравматический психоз — 3, послеродовой психоз — 1, невротические депрессии — 3.

Хлорацизин назначался внутрь в дозах от 30 до 300 мг в сутки, обычно в три приема. В целом создается впечатление, что наилучшими

являются суточные дозы в диапазоне от 60 до 90 мг. Превышение суточной дозы в 100 мг приводит к учащению атропиноподобных побочных эффектов, обусловленных значительным холинолитическим действием препарата, а в некоторых случаях отмечалось нарастание тревоги, напряженности. Однако отдельные больные хорошо переносили хлорацизин в дозах, превышающих 200 мг в день. Длительность терапии варьировала от двух недель до трех месяцев.

В процессе лечения у 17 больных было отмечено полное исчезновение депрессивной симптоматики, у 11 — значительное улучшение, у 9 — нестойкое или незначительное улучшение, у 6 больных терапия оказалась безрезультатной и у 2 больных обострилась депрессивная симптоматика. Так как кратковременные и незначительные улучшения могут быть обусловлены плацебо-эффектом или спонтанными колебаниями настроения, то при окончательной оценке результатов терапии они были отнесены к случаям безуспешного лечения. В целом почти у $\frac{2}{3}$ больных результаты терапии были хорошими.

Эффективность терапии в зависимости от особенностей клинической картины депрессивного состояния представлена в табл. 1.

Таблица 1

Результаты лечения хлорацизином при различных депрессивных синдромах

Синдром	Всего	Результаты			
		выход из депрессии	значительное улучшение	без эффекта	ухудшение
Меланхолический	16	10	3	3	0
Астено-депрессивный . . .	4	4	0	0	0
Тревожно-депрессивный . .	15	2	6	5	2
Депрессивно-ипохондрический	5	1	1	3	0
Депрессивно-деперсонализационный	5	0	1	4	0
Всего	45	17	11	15	2
		28		17	

Лучше всего реагировали на терапию хлорацизином больные с астено-депрессивным и меланхолическим синдромами, причем при последнем больные с тяжелой депрессивной симптоматикой поддавались лечению плохо. Малоэффективным оказалось лечение хлорацизином больных с депрессивно-деперсонализационным и депрессивно-ипохондрическим синдромами. Относительно хорошие результаты при терапии больных с тревожно-депрессивным синдромом были получены в основном за счет тех из них, кто страдал психозами на почве сосудистого заболевания головного мозга. В тех же случаях, где тревожно-депрессивный синдром имел место у больных инволюционной депрессией, терапия оказывалась безуспешной (табл. 2).

Хорошие результаты, полученные при лечении хлорацизином больных сосудистыми психозами, несмотря на то, что у большинства из них депрессивная симптоматика сочеталась с выраженной тревогой, возможно, объясняется непосредственным действием лекарства на сердечно-сосудистую систему.

Таблица 2

Результаты лечения хлорацизином при разных нозологических формах

	Всего	Результаты			
		выход из депрес-сии	значитель-ное улуч-шение	без эффекта	ухудше-ние
Маниакально-депрессивный психоз (депрессивная фаза)	25	13	5	6	1
Инволюционная депрессия	5	0	0	4	1
Сосудистые психозы (тревожно-депрессивный синдром)	8	2	6	0	0
Посттравматический психоз (депрессивно-деперсонализационный и астено-депрессивный синдромы)	3	1	0	2	0
Послеродовой психоз (меланхолический синдром)	1	1	0	0	0
Невротическая депрессия	3	0	0	3	0
Всего	45	17	11	15	2
		28		17	

В тех случаях, где терапия оказывалась успешной, первые признаки улучшения обычно появлялись между первой и третьей неделями от начала применения хлорацизина. Раньше всего изменения наступали в двигательной сфере; иногда увеличение моторной активности на несколько дней предшествовало другим проявлениям регресса депрессивной симптоматики. Эти наблюдения подтверждались и экспериментальными данными: в некоторых случаях укорочение моторной фазы простой двигательной реакции, определяемой на аппарате Платонова, опережало клинически отмечаемое улучшение в состоянии больных.

Следует отметить, что иногда хлорацизин давал хорошие результаты там, где тофранил (мелипрамин) оказывался неэффективным, хотя наблюдалось и обратное. Интересно, что из 13 случаев замены хлорацизина на мелипрамин или добавления мелипрамина больным, до этого некоторое время получавших хлорацизин, в трех развивалось гипоманиакальное, а в двух маниакальное состояние. Двое больных в день первого приема мелипрамина отмечали кратковременное, на несколько часов, облегчение: «все стало ясным, спокойным», «полностью исчезла тоска», а у двух больных резко возросла тревога. У двух больных, ранее безуспешно лечившихся и мелипрамином и хлорацизинном, комбинация этих лекарств привела к отчетливому улучшению. Все эти наблюдения относятся к больным маниакально-депрессивным психозом.

Из побочных эффектов больные чаще всего отмечали сухость во рту, реже — легкое головокружение, нарушение аккомодации. В некоторых случаях при суточной дозе хлорацизина более 100 мг отмечалось некоторое обострение депрессивной симптоматики и тревоги, которые уменьшались вслед за снижением дозы лекарства.

У большинства больных при приеме хлорацизина наблюдалось незначительное снижение артериального давления (на 10—15 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем). Клинические анализы крови и мочи, а также определение билирубина крови не выявили каких-либо нарушений.

Ниже мы приводим два клинических наблюдения, в которых применение хлорацизина оказалось эффективным. Оба больных принадлежали

к нозологическим группам (маниакально-депрессивный психоз и депрессия сосудистого генеза), наиболее успешно реагировавшим на терапию этим антидепрессантом.

Наблюдение 1. Больной Х., 56 лет. Находился в институте им. В. М. Бехтерева с 27/XII 1962 по 24/II 1963 г.

Диагноз: маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза. Наследственность — два двоюродных дяди с материнской стороны перенесли депрессивные фазы, один из них совершил самоубийство. Больной рос и развивался нормально. Впервые психически заболел в 17 лет: в течение двух недель держалось резко сниженное настроение. Вторая фаза — на 43-м году жизни: возникла бессонница, затем появилась тоска, особенно по утрам, тревога. Депрессивное состояние продолжалось около месяца. С тех пор каждые полгода возникали однотипные депрессивные фазы, продолжавшиеся вначале по месяцу, а в последние два года по 3 месяца.

Настоящая фаза началась в последних числах декабря 1962 г.

При поступлении: мимика скорбная застывшая, голос глухой, плохо модулированный, на вопросы отвечает односложно. Больной испытывает тоску, особенно мучительную по утрам, давящую тяжесть на сердце, чувство безысходности, постоянную тревогу, которая, однако, заметно не отражается на его поведении. Малококтактен, с другими больными почти не общается. Сон поверхностный, не приносит облегчения. Аппетит снижен, запоры.

Сразу же после поступления в отделение начато лечение мелипрамином (до 200 мг в день). Состояние больного несколько улучшилось, однако вследствие возникновения ночных делириев мелипрамин был отменен через две недели после начала терапии. Через несколько дней после прекращения лечения состояние больного вновь ухудшилось и достигло исходного уровня.

17/I 1963 г. начато лечение хлорацизин (70 мг в сутки внутрь в три приема). В первые же дни после этого больной стал несколько подвижнее, оживилась мимика, затем больной стал отмечать уменьшение тоски, особенно в вечерние часы. В первых числах февраля 1963 г. депрессивная симптоматика исчезла полностью. Попытка снизить дозу хлорацизина до 50 мг в сутки привела к ухудшению состояния больного: вновь снизилось настроение, исчезла вера в возможность выздоровления, нарушился сон. Через три дня после повышения дозы больной опять чувствует себя хорошо. Выписан на поддерживающей терапии хлорацизин.

В приведенном случае хлорацизин полностью снял депрессивную симптоматику на втором месяце заболевания, хотя обычно у больного фазы продолжаются не менее трех месяцев. Ухудшение состояния больного при попытке снизить дозу лекарства также показывает, что хлорацизин ликвидировал депрессивную симптоматику до спонтанного окончания фазы.

Наблюдение 2. Больная К., 65 лет. Находилась в институте им. В. М. Бехтерева с 3/XII 1962 по 12/IV 1963 г.

Диагноз: сосудистое заболевание головного мозга (тревожно-депрессивный синдром).

Наследственность: отец и младшая сестра больной страдали какими-то психическими заболеваниями; старшая сестра со странностями. В роду несколько человек страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями и раком.

Больная развивалась правильно, в детстве перенесла корь. С 1952 г. менопауза. В этом же году перенесла кровоизлияние в мозг, сопровождавшееся левосторонним гемипарезом, явления которого в дальнейшем полностью сгладились. После инсульта стало более заметным снижение памяти, появившееся года за два до него: путала даты, забывала имена и фамилии знакомых. Психическое заболевание развилось постепенно с весны 1962 г. и началось с появления беспричинной тревоги, подозрительности, бредоподобных идей отношения.

При поступлении: при ясном сознании, правильной ориентировке и хорошем контакте с окружающими, больная тревожна, ни на минуту не в состоянии освободиться от мыслей о взаимоотношениях с соседями, считает, что они замышляют отобрать у нее квартиру и, наверное, уже завели по этому поводу судебное дело. Настроение снижено, выражение лица грустное, говорит тихим голосом, на глаза часто навертываются слезы. Легко истощаема, аффективно лабильна. К разубеждениям врача прислушивается и на время склонна допустить неправильность своих суждений, однако вскоре сознанием овладевают прежние мысли.

Неврологически — без грубой очаговой симптоматики.

Физическое состояние: пониженного питания, кожные покровы сухие

бледные, пульс 80 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения, с перебоями. Сердце расширено в поперечнике, тоны приглушены, на верхушке выслушивается систолический шум, частые экстрасистолы. Артериальное давление в плечевой артерии 125/75 мм рт. ст., в височной — 55 мм. Дыхание жесткое, единичные сухие хрипы. Печень и селезенка не пальпируются.

Лабораторные данные: холестерин в крови 208 мг%, протромбин — 93%. Рентгенологически определяется уплотнение аорты.

Больной проведено лечение хлорацизин — по 25 мг три раза в день внутрь. В первые дни после начала терапии наблюдалось обострение тревоги и бредоподобных идей отношения. Через две недели больная стала активнее, живее, более общительной, улучшилось настроение, почти полностью исчезла тревога. Больная говорила, что мысли о квартире как-то меньше ее беспокоят, и она в состоянии от них отвлекаться. В дальнейшем настроение выровнялось, полностью исчезла тревога. Больная спокойна, общительна, охотно работает на трудотерапии, появилась критика к бывшим переживаниям. Артериальное давление в плечевой артерии — 115/70 мм рт. ст. Больная в удовлетворительном состоянии выписана домой.

Полное исчезновение депрессивной симптоматики, вытекающей в данном случае из первичной тревоги сосудистого генеза, трудно объяснить только антидепрессивным действием хлорацизина. Возможно, что хороший результат, полученный при лечении этой больной, связан также и с воздействием препарата на сердечно-сосудистую систему.

Выводы

1. Хлорацизин обладает антидепрессивным действием.
2. Создается впечатление, что хлорацизин наиболее эффективен при лечении депрессивных состояний сосудистого генеза и нетяжелых эндогенных депрессий без выраженной тревоги.
3. Оптимальная доза препарата — 60—90 мг в сутки.
4. Хлорацизин — безопасное лекарственное средство, обладающее умеренным атропиноподобным побочным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман В. А. Кардиология (Москва), 1961, 1, 31—35.
2. Миловидова С. С. Сов. мед., 1961, 3, 104.
3. Щелкунов Е. Л., Ж. невропатол. (Москва), 1963, 9, 1415—1419.
4. Новые лекарственные средства, 3. М., 1962, 115—151.

CLINICAL TRIAL OF CHLORACIZINE IN TREATMENT OF DEPRESSIVE STATES

A. A. Bagin and Yu. L. Nuller

Chloracizine — (10- β -diethylaminopropionyl-2-chlorphenothiazine hydrochloride) — a new antidepressant, has been evaluated in the treatment of 45 depressive psychotic patients with various diagnoses and syndromes. The optimal dosage is 60—90 mg per day orally.

Complete disappearance of depressive symptoms occurred in 17 patients, and marked improvement in 11. The best results were observed in cases of endogenous depression and of depressive vascular psychoses. No complications were observed. Side effects include dryness of the mouth, slight impairment of accommodation, dizziness.

НЕКОТ
ПРИ ДЕП

Извест
равливание
творечиво
ным вмеш
восстановл
тации.

Врачи
ния тех и
болезненн
реагирую
ние имеет
ния струк
лом. Они
стях проя
отражают
воздействи
сти реакц
возрастно
гия. Бюр
«biogheut
гически
уменьшае
возможност
возможност
нер [10] в
крыс уст
выражен
у старых
Токсично

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ИМИПРАМИНА ПРИ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЯХ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

Е. С. Авербух и В. Л. Ефименко

Отдел гериатрической психиатрии
(руководитель — проф. Е. С. Авербух)

Известно, что развитие заболевания (патогенез) и процесс выздоровления (гигиогенез) — взаимосвязанные явления, образующие противоречивое единство. Лечебные мероприятия являются целенаправленным вмешательством, имеющим задачей содействовать как ускорению восстановления нарушенного гомеостазиса, так и социальной реадaptации.

Врачи хорошо знают, что для предопределения результатов влияния тех или иных лечебных средств мало знать их природу и характер болезненного процесса. Важно еще установить состояние и особенности реагирующего организма. Среди прочих факторов немаловажное значение имеет возраст больного — «биоморфоз» [9], т. е. возрастные изменения структуры и функции как отдельных органов, так и организма в целом. Они сказываются не только на частоте возникновения и особенностях проявления и течения различных заболеваний, но существенно отражаются на количественных и качественных показателях лечебных воздействий. В современной гериатрии специально изучаются особенности реакций различных фармакологических средств в зависимости от возрастного этапа реципиента. Разрабатывается возрастная фармакология. Бюргер [9] говорит о «biorheutische Farmakologie» (термин «biorheutische» введен Eherenberg'ом в 1923 г.). Юнг [12] фармакологически обосновал особое влияние лекарств в позднем возрасте: уменьшается содержание воды в тканях, снижаются резорбтивные возможности, меняется биохимия тканей, ухудшаются адаптивные возможности и др. Упомянем о некоторых работах по этой проблеме. Фарнер [10] в работе о влиянии риталина и режитина на молодых и старых крыс установил, что при даче риталина возбуждение у молодых крыс выражено резче. Применение режитина, как антагониста риталина, у старых крыс вызывало успокоение в меньших дозах, чем у молодых. Токсичность риталина была больше выражена при его применении

у старых животных. В недавно опубликованной работе Линке [13] приводит свои наблюдения об особенностях применения психофармакологических средств у старых людей.

Исходя из сказанного, нам представляется теоретически интересным и практически важным исследовать в клиническом плане особенности влияния такого важного антидепрессанта (тимолептика), как имипрамин (тофранил, мелипрамин), при депрессивных состояниях различного генеза у больных в позднем возрасте.

Для этой цели нами было отобрано 60 больных в возрасте от 48 до 77 лет (средний возраст — 58,8) — «основная группа» и 30 больных в возрасте от 23 до 35 лет (средний возраст — 30,1) — «контрольная группа». Средняя возрастная разница между обеими группами почти 30 лет. Основная группа состояла из 22 мужчин и 38 женщин, контрольная — из 12 мужчин и 18 женщин.

Распределение больных по формам депрессий представлено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение больных по нозологическим формам

Формы депрессий	В основной группе	В контрольной группе	Итого
Депрессивная фаза МДП	35	23	58
Послеродовая депрессия	—	4	4
Инволюционная и сосудистая депрессии	24	—	24
Депрессии в связи с органическим поражением головного мозга	1	3	4
Итого	60	30	90

Как видно из этой таблицы, в основном были отобраны только две группы депрессий: эндогенная (депрессивная фаза маниакально-депрессивного психоза) и инволюционная.

По синдромам исследованные больные распределялись следующим образом (табл. 2).

Таблица 2
Распределение больных по психопатологическим синдромам

Синдромы	Основная группа	Контрольная группа	Итого
Меланхолический	27	17	44
Тревожно-депрессивный	14	—	14
Депрессивно-ипохондрический	14	4	18
Астено-депрессивный	5	9	14
Итого	60	30	90

Распределение больных по синдромам представляет для нас особый интерес, так как хорошо известно, что имипрамин оказывает различное

действие на депрессивные состояния в зависимости от их психопатологической структуры. Мы придерживались группировки депрессивных синдромов, принятой в нашей клинике [1].

Из 60 больных пожилого возраста основной группы 54 находились на лечении имипрамином. 12 больных этой группы получали хлорацетин, но 6 из них в дальнейшем были переведены на лечение мелипрамином, в связи с чем они также были включены в число 54.

Из 30 больных контрольной группы 3 получали лечение хлорацетинном; 2 из них в дальнейшем были переведены на лечение мелипрамином. Таким образом, 29 молодых больных находились на лечении имипрамином. Дозировка имипрамина приводится в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных по максимальной суточной дозе имипрамина (в мг)

Группы больных	75—100	125—150	175—200	225—250	275—300	325—350	375—525	Итого
Основная	3	22	14	8	4	3	—	54
Контрольная	—	4	4	6	7	2	6	29
Итого	3	26	18	14	11	5	6	83

Из данной таблицы видно, что у преобладающего большинства больных пожилого возраста (основная группа) максимальная суточная доза имипрамина не превышала 200 мг (у 39 из 54 больных, т. е. у 72%). Самая же высокая суточная доза в 350 мг была лишь у 3 больных. У молодых больных контрольной группы дозировки были значительно выше. Как явствует из этой же таблицы, только у 8 из 29 больных (или у 27,5%) суточная доза имипрамина не превышала 200 мг, в то время как у подавляющего большинства (21 из 28, или у 72%) суточная доза была выше 225 мг, а в отдельных случаях она достигала 375—525 мг.

Мы включили и данные о влиянии хлорацетина потому, что он близок по своему фармакологическому действию к имипрамину [7] и рекомендован советскими фармакологами как антидепрессант, о чем подробнее будет сказано ниже.

Переходим к анализу соотношения величины дозировки и характера терапевтических результатов. Последние мы разделили на 3 группы.

I группа — со значительным улучшением и выходом из депрессии. У этих больных в процессе лечения антидепрессантом удавалось снять все проявления депрессии. Такие больные выписывались домой; работающие, как правило, приступали к своим обычным обязанностям. Быстрота получения терапевтического эффекта у больных с этой оценкой была различной: от 2—3 недель до 1—1,5 месяца. Говорить о спонтанном выходе у таких больных не было оснований, так как в ряде случаев снижение дозировки по получении хороших результатов приводило к ухудшению состояния. На поддерживающих дозах (до 50—100 мг) таких больных приходилось держать до 2—3 месяцев. Следует отметить, что у пожилых больных применение имипрамина часто приходилось сочетать с сердечно-сосудистыми средствами, особенно в тех случаях, когда значительно выступала патология со стороны сердечно-сосудистой системы. Больные, у которых в депрессивном синдроме отчетливо высту-

пала тревога, получали также и небольшие дозы нейролептиков (аминазин до 200 мг или резерпин до 1 мг).

II группа — с улучшением, под которым мы понимали такое состояние, когда депрессивные проявления уменьшались, но полного выхода из депрессии, несмотря на длительное применение антидепрессанта (до 1,5—2 месяцев), получить не удавалось. В конечном счете этих больных приходилось переводить на другие лечебные мероприятия — либо электросудорожную терапию, либо ингибиторы МАО.

III группа — без эффекта. В нее включены те больные, у которых, несмотря на применение имипрамина в значительных дозах в течение 3—4 недель, никаких сдвигов в психопатологическом состоянии не отмечалось.

Ниже приводится таблица 4, в которой сопоставляются терапевтические результаты с максимальными суточными дозами имипрамина.

Таблица 4

Распределение больных по терапевтическим результатам и максимальным суточным дозам имипрамина (в мг)

Терапевтические результаты и группы больных	75—100	125—150	175—200	225—250	275—300	325—350	375—525	Итого
Значительное улучшение								
Основная	3	19	9	4	1	1	—	37
Контрольная	—	2	2	4	4	2	1	15
Улучшение								
Основная	—	2	4	—	1	—	—	7
Контрольная	—	1	1	1	1	—	2	6
Без эффекта								
Основная	—	1	1	4	2	2	—	10
Контрольная	—	1	1	1	2	—	3	8
Итого:								
основная группа . . .	3	22	14	8	4	3	—	54
контрольная группа .	—	4	4	6	7	2	6	29

Из этой таблицы прежде всего видно, что в группе пожилых больных (основная группа) отмечался более высокий процент хороших терапевтических результатов, нежели у больных молодого возраста. Так, в основной группе значительное улучшение с выходом из депрессии было получено у 37 из 54 больных, леченных имипрамином (т. е. у 68,5%), в то время как в контрольной группе молодых больных оно наблюдалось только у 15 из 29 (т. е. у 51,7%). Состояние улучшения, но без полного выхода из депрессии с дальнейшим переводом на другие виды терапии отмечалось у 7 пожилых больных (12,9%) и у 6 больных молодого возраста (20,7%). Отсутствие эффекта зарегистрировано у 10 пожилых (18,6%) и 8 молодых больных (27,6%). Интересно отметить, что Эйджин [8] в недавно опубликованной статье о лечебном эффекте феналзана (нардил) при депрессивных состояниях обратил внимание на то, что пожилые пациенты лучше реагировали на данный препарат, чем молодые.

Что касается соотношения величины дозировки и результатов лечения, то сопоставление табл. 3 и 4 показывает, что у пожилых больных увеличение суточной дозы имипрамина свыше 250 мг не улучшало терапевтический результат. Наши наблюдения показали, что наиболее опти-

мальной дозировкой имипрамина для больных пожилого возраста является суточная доза в 150—200 мг, о чем один из нас уже писал в другой работе [3]. Поэтому применять большие дозы имипрамина у таких больных нет надобности. Если при этом учесть, что с повышением дозировок данного препарата у пожилых больных, особенно с наличием сердечно-сосудистой недостаточности, нарастает тяжесть побочных явлений, как это явствует из наших наблюдений и данных других авторов [3, 11, 14, 15], — применение высоких доз имипрамина у данного контингента больных следует считать и противопоказанным. Вместе с тем отмечается, что и у молодых больных при высоких дозах препарата (375—525 мг) только у 1 из 6 был получен хороший результат, остальных же 5 пришлось перевести на другие виды терапии.

Изучение особенностей обратной динамики психопатологических проявлений депрессии под влиянием имипрамина показало, что раньше всего (при положительных результатах) появлялись сдвиги со стороны аффективной сферы и психомоторики, а затем только, как правило, значительно позже, начинали тускнеть депрессивные идеи. У части больных эти сдвиги начинали отмечаться в конце 1-й недели лечения, в то время как у других — лишь на 2—3-й неделе. Однако среди наших больных были и такие, положительные сдвиги у которых наступали только через 1—1,5 месяца от начала лечения; и в этих случаях это был не спонтанный выход из депрессии, а следствие действия препарата, так как быстрая его отмена приводила к новому ухудшению состояния.

Сравнивая скорость появления положительных сдвигов у больных пожилого и молодого возраста, мы заметной разницы между ними в этих показателях не обнаружили.

Вместе с тем удается установить известные различия в терапевтических результатах при различных психопатологических синдромах у больных основной и контрольной групп. Эти данные видны из табл. 5,

Таблица 5

Терапевтические результаты по психопатологическим синдромам

Результаты и группы больных	Синдромы				
	меланхо- лический	тревно- депрессив- ный	депрес- сивно- ипохондри- ческий	астено- депрес- сивный	Итого
Значительное улучшение					
Основная	19	7	9	2	37
Контрольная	10	—	—	5	15
Улучшение					
Основная	1	2	3	1	7
Контрольная	3	—	1	2	6
Без эффекта					
Основная	4	4	2	—	10
Контрольная	4	—	3	1	8
Итого:					
основная группа . . .	24	13	14	3	54
контрольная группа .	17	—	4	8	29

Так, при анализе влияния имипрамина на меланхолический синдром отмечалось, что в основной группе терапевтический эффект при нем был более высоким (79,1%), чем у больных контрольной группы (58,8%).

Тревожно-депрессивных синдромов в контрольной группе не было, в связи с чем и отпало сопоставление результатов. Что касается депрессивно-ипохондрического синдрома, то хотя мы и оперировали разным количеством больных с данным синдромом (соответственно 14 и 4), однако и на нашем материале видно, что у больных пожилого возраста был более благоприятный терапевтический результат, нежели у больных молодого возраста. В отношении же астено-депрессивного синдрома различия в реакции на лечение имипрамином между обеими группами не улавливается.

Известное различие между двумя группами больных было установлено в отношении трансформации некоторых психопатологических показателей в период лечения имипрамином, что видно из приводимой ниже таблицы.

Таблица 6

Некоторые показатели особенностей течения психопатологических проявлений у больных депрессиями основной и контрольной групп в период лечения имипрамином

Характер проявлений	Основная группа	Контрольная группа	Итого
Появление состояния спутанности (преимущественно ночные делирии)	3 (5,55%)	1 (3%)	4 (4,8%)
Переход тоски в состояние временной тревоги	9 (16,66%)	2 (6%)	11 (13,2%)
Колебания состояния в период улучшения	7 (13%)	3 (9%)	10 (12%)
Переход депрессии в манию (разной степени выраженности)	10 (18,4%)	4 (12%)	14 (16,8%)

Хотя мы не оперируем большими данными, однако из табл. 6 видно, что имеются известные различия в изменении и трансформации психопатологических проявлений у больных пожилого и молодого возраста. По наблюдению Линке [13], у пожилых людей тофранил иногда давал возбуждение.

В аспекте изучения особенностей соматических реакций на имипрамин больных разных возрастных групп мы проанализировали возникновение побочных явлений в связи с приемом данного препарата.

Наличие побочных явлений (без учета их характера и тяжести) значительно чаще было констатировано у больных пожилого возраста. Так, в группе пожилых (основная группа) они отмечались у 42 из 54 (77,8%). У молодых же (контрольная группа) они зарегистрированы только у 10 из 29 больных (31%), и это, несмотря на то, что последние получали, в общем, более высокие дозы препарата.

Характер побочных явлений по основной и контрольной группам в связи с приемом имипрамина представлен в табл. 7.

Данная таблица наглядно демонстрирует значительное преобладание по частоте и тяжести побочных явлений у пожилых больных по сравнению с молодыми.

Преобладание таких явлений, как головокружение, сердцебиение, болевые ощущения в области сердца, цианоз губ, а иногда и кратковременный ортостатический коллапс у пожилых больных, по-видимому, следует поставить в связь с наличием у многих больных данной группы, в той или иной степени выраженных, нарушений со стороны сердечно-

Таблица 7

**Характер побочных явлений у больных в связи
с приемом имипрамина**

Виды реакций	Основная группа	Контрольная группа	Итого
Всего лечилось больных	54	29	83
Побочные явления	42	10	52
Сухость во рту	26	3	29
Потливость	27	3	30
Расстройство аккомодации	6	2	8
Подергивания мышц (вздрагивания), тремор	14	1	15
Резкая слабость	14	1	15
Расстройство мочеиспускания	5	—	5
Ухудшение расстройства сна	4	4	8
Головная боль	6	2	8
Головокружение	7	1	8
Сердцебиение, боли в области сердца . .	18	2	20
Цианоз губ	20	1	21
Зуд кожи	5	—	5
Тошнота	—	2	2
Появление или усиление запоров	3	—	3
Отек лица	1	—	1

сосудистой системы. Вот почему у таких больных прием имипрамина целесообразно сочетать с некоторыми сердечно-сосудистыми средствами (кофеин, кардиовален, кордиамин, адонис и др.).

В связи с частотой побочных явлений со стороны сердца и сосудистой системы у пожилых больных в период приема имипрамина (см. табл. 7), с одной стороны, и учитывая положительное действие хлорацизина на сердечно-сосудистую систему, благодаря чему он получил применение в кардиологической практике [4—6], с другой стороны, а также его антидепрессивное свойство [7], становится понятной попытка использования данного препарата у больных с депрессивными состояниями, особенно при наличии патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. И хотя в задачу данной статьи входит лишь анализ особенностей влияния имипрамина у больных с депрессивным состоянием в позднем возрасте, мы все же считаем целесообразным остановиться и на нашем небольшом опыте с применением хлорацизина у подобного рода больных.

Сравнивая особенности действия имипрамина и хлорацизина у больных пожилого возраста, удастся выявить некоторые отличия в их действии. Создается впечатление, что имипрамин является несколько более эффективным антидепрессивным средством. Так, выход из депрессии с выпиской домой при лечении имипразином был получен у 68,5% всех леченых больных, в то время как подобные результаты при лечении хлорацизином в нашей серии больных были получены лишь в половине случаев (у 6 из 12 леченых больных). Оговоримся, однако, что количе-

ство больных, находившихся на лечении хлорацизинном, было очень небольшим. Однако, если сопоставить наши наблюдения с данными А. А. Бажина и Ю. Л. Нуллера [2], то имеющиеся некоторые расхождения, возможно, имеют свое объяснение. Эти авторы говорят о положительных результатах в $2/3$ случаев, включая сюда как полный выход из депрессии, так и значительное улучшение. Мы же к значительному улучшению относили только тех больных, которые полностью вышли из депрессивного состояния и которые выписывались домой в хорошем состоянии без перевода на какой-либо другой вид терапии.

Вторым отличием в действии имипрамина и хлорацизина является меньшая выраженность побочных явлений при применении последнего. Это наше наблюдение совпадает с данными А. А. Бажина и Ю. Л. Нуллера. Особенно примечательно отсутствие жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, что, по-видимому, связано с особым действием хлорацизина на эту систему, о чем мы уже упоминали выше.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет прийти к следующим выводам:

1. Применение имипрамина в качестве антидепрессивного средства у больных пожилого возраста имеет свои особенности.
2. Терапевтическая эффективность имипрамина несколько выше у пожилых больных, нежели у молодых, и на более низкой дозировке.
3. Оптимальной суточной дозой для большинства больных пожилого возраста является 150—200 мг имипрамина.
4. Побочные явления в связи с приемом имипрамина значительно чаще наблюдаются у больных в позднем возрасте, нежели у молодых.
5. Повышение дозировки имипрамина у больных в позднем возрасте увеличивает частоту и тяжесть побочных явлений.
6. В связи с частотой побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и наличием патологии этой системы у большинства больных депрессиями в позднем возрасте целесообразно сочетать применение имипрамина с некоторыми сердечно-сосудистыми препаратами (кардиовален, кордиамин, адонис и др.).
7. В случаях сочетания депрессии с выраженной сердечно-сосудистой патологией рекомендуется назначать хлорацизин как антидепрессивное и сердечно-сосудистое средство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербух Е. С. Депрессивные состояния. Л., 1962.
2. Бажин А. А., Нуллер Ю. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 10, 1546.
3. Ефименко В. Л. Тр. I Всероссийского съезда невропатол. и психиатр., 2, М., 1963, 196.
4. Иванов Р. С. В сб.: Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения. М., 1960, 252.
5. Остапюк Ф. Е. В сб.: Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения. М., 1960, 265.
6. Рехтзамер Н. А. В сб.: Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения. М., 1960, 276.
7. Щелкунов Е. Л. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 9, 1415.
8. Agin H. Am. J. Psychiat., 1963, 119, 1173.
9. Bürger M. Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose, 4 Aufl., VED. Leipzig, 1960.
10. Farner D. Gerontologia, 1961, 5, 45.
11. Freyhan F. A. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 1057.
12. Jung E. In: Biologie der Lebensalter. Dresden — Leipzig, 1963, 260.
13. Linke H. In: Biologie der Lebensalter. Dresden — Leipzig, 1963, 277.
14. Reznikoff Z. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 1110.
15. Wortis J. Am. J. Psychiat., 1960, 116, 595.

SOME PECULIARITIES OF THE ACTION OF IMIPRAMINE ON DEPRESSIVE STATES IN ELDERLY PATIENTS

E. S. Averbuch and V. L. Jefimenko

Together with „biomorphosis“ (Bürger) the reactivity of organism including reaction on various therapeutic influences developed. In this connection the problem of „age pharmacology“ is actual for geriatrics.

The authors investigated the action of imipramine (tofranil, melipramin) in depressive states of varied ethiology, in 60 patients aged 48—77 years (mean age 59 years). The control group consisted of 30 depressive patients with mean age 30 years. It was found that the mean daily dose needed for marked therapeutic effect in elderly patients did not exceed 200 mg., whereas in young patients it was on the average more than 300 mg. Where there was no therapeutic effect, increasing the dosage above 200 mg. usually did not produce any marked improvement in elderly patients, whereas in young patients, the increase of a dose was in some cases successful.

The percentage of improved patients and the quality of improvement were convincingly higher in the elderly group than in the control (young) group.

The fundamental pattern of retrogression of the psychotic symptoms was observed in both groups. However the exacerbation of anxiety was observed more often among elderly patients.

Side effects were significantly more common and severe in the elderly group, especially cardio-vascular symptoms. These cardio-vascular complications required in these patients the combination of imipramine with medications for improvement the circulation. For this reason we use chloracizine with benefit in elderly patients, although its antidepressive effect appear somewhat less pronounced than that of imipramine.

К ВОПРОС

Литература
ипохондри
Этого не
этого тяж
ки терап
К числу
симптома
лых доз
электросу
линовые
новокаи

Лиш
вые резу
(Р. Ф. К
П. И. С
ны, но пр
состояни
лечения
тех или
поделить
ипохондр

Из 5
тропным
антидепр
По
ляются
ским син
ния ЦН

К ВОПРОСУ О ЛЕЧЕНИИ ИПОХОНДРИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

П. И. Слуцкина

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий)

Литература как отечественная, так и зарубежная богата описанием ипохондрических состояний, исследованием их этиологии и патогенеза. Этого нельзя, однако, сказать о литературе, посвященной терапии этого тяжелого страдания. И это не случайно. К сожалению, все попытки терапии ипохондрических состояний были малоэффективными. К числу таких попыток относится применение общеукрепляющих и симптоматических средств в виде витаминов, переливания крови, малых доз инсулина, трудотерапии. С. И. Коган [5] рекомендует также электросудорожную терапию и антибиотики, Г. И. Плессо [10] — инсулиновые шоки, фракционный сон, С. З. Пашенко [9] советует бромиды, новокаин. Однако все эти средства малоэффективны.

Лишь в самое последнее время появились работы, отражающие первые результаты лечения этих больных психотропными средствами (Р. Ф. Коканбаева, В. Е. Галенко и Р. А. Наджаров, Ф. А. Левтова и П. И. Слуцкина, Sattes и др.). Эти работы пока еще немногочисленны, но применение психотропных средств при лечении ипохондрических состояний является весьма перспективным. Накопление опыта такого лечения дает возможность более четко определить показания к выбору тех или иных психотропных средств. Поэтому мы считаем возможным поделиться тем опытом, который накоплен нашей клиникой при лечении ипохондрических состояний антидепрессантами.

Из 52 больных с ипохондрическими синдромами, лечившихся психотропными средствами, 18 получали антидепрессанты, а 10 лечились антидепрессантами в сочетании с аминазином.

По диагнозам больные, лечившиеся антидепрессантами, распределяются следующим образом: депрессивная фаза МДП с ипохондрическим синдромом — 5 больных, психозы на почве органического заболевания ЦНС — 9, психопатии с ипохондрическим развитием — 4.

Результаты лечения. Полный выход из психоза с хорошей критикой — у 6 больных, значительное улучшение у 10 больных, улучшение не наступило у 2 больных.

В нашей предыдущей работе, выполненной совместно с Ф. А. Левтовой, посвященной изучению ипохондрических состояний, была проанализирована сложная структура ипохондрического синдрома. Мы, в частности, обращали внимание на то, что основная симптоматика выражается в очень тягостных, необычных телесных ощущениях, как более элементарных (жжение, боль, сдавление, тяжесть, пульсация и пр.), которые обычно обозначаются как сенестопатии, парестезии, так и в более сложных, типа соматических галлюцинаций и иллюзий. Следует подчеркнуть, что сенестопатии и парестезии в этих синдромах выступают отнюдь не как элементарные, чисто физические симптомы, а всегда в той или иной мере являются и результатом психологической переработки. Поэтому они по своему существу часто приближаются к тем феноменам, которые В. М. Бехтерев называл психалгиями.

Существенным элементом ипохондрического синдрома являются также расстройства мышления, выступающие в виде бредовых идей болезни [1, 11, 12] и имеющие своим содержанием собственное здоровье. Эти идеи, как указывал В. А. Гиляровский, пронизывают собой все телесные ощущения, рождаясь из них и тесно с ними переплетаясь. Тесное переплетение бредовых идей болезни с очень яркими телесными ощущениями дали основание В. М. Бехтереву выделить заболевание, которое он назвал «соматофренией».

Говоря об ипохондрических синдромах, следует особо обратить внимание на то, что они очень часто, даже при шизофрении, протекают на депрессивном фоне. Казалось бы, это дает основание почти все ипохондрические состояния лечить антидепрессантами, однако клиническая практика не подтверждает этого.

Как подчеркивает Т. Я. Хвиливицкий [16, 17], при выборе терапии необходимо исходить из анализа структуры психопатологического синдрома в целом, так как наличие одного какого-либо симптома, взятого в отрыве от целостной картины заболевания, не может служить показанием для применения определенного лекарственного препарата. При этом необходимо помнить, что структура синдрома в определенной мере зависит от нозологической принадлежности заболевания. Имея в виду все эти обстоятельства при анализе ипохондрических синдромов, прежде всего следует определить ведущий аффект и решить, является ли, например, депрессивное настроение вторичным, вытекающим из болезненных ощущений и бредовых переживаний, либо тоска является главной основой структуры синдрома, а бред болезни — вторичен.

Анализ лечебного действия тофранила (мелипрамина) при ипохондрических состояниях показал, что отнюдь не всегда он бывает эффективным. Он оказывает лечебное влияние только в тех случаях, в которых депрессивный компонент является не вторичным, выступающим как реакция на «ипохондризацию» в виде сниженного настроения, а стоит в центре структуры синдрома, являясь основой ипохондрических переживаний.

Вместе с тем следует иметь в виду, что анализ структуры синдрома не всегда столь прост. В связи с этим мы позволим себе напомнить, что при маниакально-депрессивном психозе, кроме обычной классической развернутой депрессивной фазы, клиника хорошо знакома и с редуцированными фазами. В этих случаях нет отчетливо выраженных идей виновности, но имеется пониженная самооценка, нет витальной тоски, но есть тяжесть на сердце и т. д. Можно было бы привести еще много дру-

гих вариантов рудиментарно выраженных депрессивных переживаний, однако наша задача заключается лишь в том, чтобы подчеркнуть, что такие не резко выраженные депрессивные проявления нередко сочетаются с ипохондрическими переживаниями. Поэтому при анализе ипохондрического синдрома важно эти переживания выявлять, так как от этого зависит выбор лечебного средства. Ниже для иллюстрации этого положения приводим выдержку из истории болезни больного П.

Наблюдение 1. Больной П., 1938 г. рождения. Учащийся.

Диагноз: психопатия, ипохондрическое развитие. Из анамнестических сведений известно, что рано потерял родителей, жил на оккупированной немцами территории. С 6 лет воспитывался в детском доме. Рос раздражительным, пугливым ребенком. Окончил ремесленное училище и получил специальность слесаря, но работать из-за болезни не смог. В настоящее время учится в учебном комбинате, хочет получить другую специальность. Больным себя считает с 1953 г., после того, как получил выговор от директора детского дома. С тех пор появились головные боли. По этому поводу два года лечился амбулаторно, получил инвалидность II группы. Дважды лечился в психиатрических больницах (сведений из больниц нет).

При поступлении в институт им. В. М. Бехтерева в сентябре 1960 г. в ясном сознании, бреда и галлюцинаций нет. Мышление и речь упорядоченные. Память и интеллект без отклонений от нормы. Выраженной тоски или тревоги нет, но настроение снижено, высказывает очень много ипохондрических жалоб и предъявляет массу патологических ощущений: чувствует «биение сердца» во всех частях тела, боли в левой половине туловища, особенно в нижней челюсти и зубах. Особенно плохо себя чувствует при употреблении сухой пищи, которая на него «как-то плохо влияет».

После проведенного клинико-лабораторного обследования, при котором не обнаружено никакой патологии со стороны внутренних органов, было предпринято лечение тофранилом. Через месяц на дозе тофранила 225 мг в сутки настроение несколько улучшилось, однако ипохондрические переживания оставались. В связи с этим дозы были увеличены до 350 мг в сутки, но все же, несмотря на то, что лечение продолжалось еще месяц, никакого эффекта, кроме достигнутого улучшения настроения, не было отмечено.

В данном случае антидепрессант не оказал терапевтического действия на основную симптоматику заболевания, поскольку депрессивные проявления носили вторичный характер и не обуславливали ипохондрических переживаний.

Для того, чтобы отчетливее представить себе те критерии, которые кладутся нами для отбора больных при лечении антидепрессантами, приводим выдержку из истории болезни больного Ч.

Наблюдение 2. Больной Ч., 1903 г. рождения. Мельник по специальности.

Диагноз: органическое заболевание головного мозга, депрессивно-ипохондрический синдром.

Наследственно не отягощен. По характеру был всегда живым, веселым, жизнерадостным. Кроме гриппа и малярии, ничем не болел. Водку пьет умеренно. Во время финской войны получил обморожение обеих стоп. Во время Великой Отечественной войны был на фронте, имел легкую контузию без потери сознания.

Настоящее заболевание началось остро. 25/X 1954 г. будучи днем на полевых работах почувствовал покалывание под лопаткой. Ночью боли усилились, распространились по всей грудной клетке. С тех пор эти боли не прекращались. Многократно лечился в местной соматической больнице, получил инвалидность II группы и к работе не возвращался. В 1956 г. произведена стромэктомия, но состояние не улучшилось. В июле 1960 г. приехал в Ленинград к дочери и сразу был стационарирован скорой помощью в терапевтическое отделение в связи с острым приступом болей в груди, сопровождавшихся резким возбуждением. Терапевтом никакой патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не обнаружено, и с диагнозом «астено-ипохондрический синдром, кардиофобия» больной был переведен в неврологическое отделение. Проведенное там лечение ионтофорезом с новокаином, пчелиным ядом, дарсонвалем и др. эффекта не дало, и больной по заключению психиатра 13/IV 1960 г. был переведен в институт им. В. М. Бехтерева.

Здесь он в ясном сознании, память и интеллект не нарушены. Слуховых и зрительных галлюцинаций нет. Больной испытывает «резчайшие боли в груди», из-за которых мечется по палате, залезает под кровать, катается по полу. Болевые ощущения описывает как «царапание кошки когтями». Жалуется на множество других пато-

логических ощущений: «сердце трепещет, в спине жжет и колет, бока болят, всего трясет» и т. п. Все эти переживания носили ярко чувственный характер и складывались как из более элементарных ощущений (сенестопатий и парестезий), так и более сложных, близких к соматическим галлюцинациям. Все эти переживания были пронизаны тоской, идеями безнадежности и вместе с тем тревогой, опасениями за исход своего заболевания. Больной не верил в выздоровление, а ощущения боли и жжения были настолько мучительными, что он говорил: «лучше умереть, чем испытывать такие боли и муки».

В соматическом статусе больного можно было отметить лишь приглушенные тоны сердца, расширение границ сердца влево за счет увеличения левого желудочка. Другой патологии со стороны внутренних органов выявлено не было. Точно так же не отмечалось органических очаговых симптомов со стороны центральной нервной системы.

После проведенных клинико-диагностических и лабораторных исследований ведущий синдром был определен как депрессивно-ипохондрический; диагноз: психоз на почве органического заболевания головного мозга с депрессивно-ипохондрическим синдромом. Больному было назначено лечение тофранилом. Первоначальная суточная доза 50 мг, максимальная суточная доза через два с половиной месяца была 600 мг. Улучшение психического состояния началось через 4 недели: в первую очередь исчезли приступы тревоги, затем постепенно поблекла тоска, идеи безнадежности, а затем очень медленно и постепенно вместе с уходом всех депрессивных переживаний уменьшились и болевые ощущения; они становились тупее, менее выраженными, сузились телесные зоны, из которых они исходили, и так, очень медленно, они все как бы погасли. Больной начал работать в отделении, читать, стремиться к своей обычной деятельности, появилась критика к перенесенному заболеванию.

Как видно у больного Ч., в отличие от больного П., весь ипохондрический синдром с очень тягостными ощущениями и соматическими галлюцинациями, с бредовыми идеями болезни был пронизан депрессивными переживаниями в виде тоски, идей безысходности, безнадежности и вытекающими из этого суицидными намерениями. Такая структура синдрома оправдала применение антидепрессантов и дала хороший терапевтический исход. Однако следует заметить, что это потребовало очень больших доз антидепрессанта.

При сравнении состояний больного П. и больного Ч. определяется, как нам кажется, достаточно отчетливо разница в характере и месте депрессивных переживаний у первого и второго больного, а следовательно, и разная их реакция на лечение антидепрессантами.

Однако не всегда клиника дает нам такую развернутую, в общем, однородную и поэтому легко определяемую картину депрессивных переживаний в структуре ипохондрического синдрома, как у больного Ч.

Иногда при выборе того или иного метода лечения приходится опираться на более общие особенности ипохондрических синдромов. Т. Я. Хвиливицкий придает значение общей направленности переживаний: на себя (пример классической меланхолии) или вовне (органические дисфории, бредовые синдромы с идеями преследования). Применительно к ипохондрическим синдромам он говорит о депрессивно-ипохондрических синдромах (болезнь — наказание за грехи, проявление физической непригодности) или в бреде болезни как угрозе существованию, идущей извне [16]. Антидепрессанты показаны первой группе больных, а нейролептики — второй.

Для иллюстрации вышесказанного приводим короткую выписку из истории болезни больного С.

Наблюдение 3. Больной С., 1924 г. рождения. По специальности токарь.

Диагноз: органическое заболевание головного мозга с ипохондрическим синдромом.

Раннее развитие протекало нормально. По характеру был спокойным, уравновешенным, семьи не имел, жил один. Детские инфекционные заболевания перенес без осложнений. В 1949 г. во время работы металлическая стружка попала в левый глаз. По этому поводу была произведена энуклеация левого глазного яблока. После операции некоторое время держалась высокая, а затем субфебрильная температура. После

полного выздоровления вернулся к прежней работе и полностью с ней справлялся, чувствовал себя хорошо.

В 1954 г. однажды почувствовал, что окружающий шум мешает ему работать, появились очень неприятные ощущения в голове, в правом глазу, в шее, в сердце, в конечностях. С этого времени на протяжении 6 лет больной не работал, был переведен на инвалидность, так как интенсивность болевых ощущений была настолько велика, что он не мог ничем заниматься. Многократно лежал в психиатрических и неврологических больницах, но облегчения не получал. В институте больной в ясном сознании, память и интеллект без отклонений от нормы. Бредовых идей не высказывает. Слуховых и зрительных галлюцинаций нет, весь поглощен тягостными ощущениями, идущими из разных участков его тела, очень близких к соматическим галлюцинациям: «жжет переносицу, сжимает голову, в сердце боль и щекотание, в ногах ощущение жара, перед правым (здоровым) глазом темные пятна, колышущиеся и переливающиеся». Больной ходит по отделению с туго завязанной полотенцем головой, так как этим якобы несколько уменьшает силу болевых ощущений. Настроение нерезко снижено. Очень стеничен, пытается доказать врачам, что его надо лечить иглоукалыванием, верит в излечение, ищет помощи. В таком состоянии больной начал лечение аминазином, с максимальной суточной дозой в 600 мг. Улучшение психического состояния началось через 3 недели от начала лечения и в последующем с колебаниями все время улучшалось. В первую очередь исчезли болевые и неприятные ощущения в области сердца и конечностей, затем начали тускнеть, а в последующем и полностью исчезли болевые ощущения, исходящие из головы и правого глаза.

Как видно из приведенной выписки из истории болезни больного С., у него, так же как у больного Ч., ипохондрическая картина складывается из очень ярких, тягостных ощущений боли, жжения и пр. Все это, так же как у больного Ч., пронизано ипохондрическим бредом, однако в отличие от больного Ч. у больного С., кроме некоторого снижения настроения, нет никаких депрессивных переживаний. Наоборот, больной стеничен, активно добивается лечения, сам изыскивает себе средства для лечения и т. п.

Для него его мнимая болезнь есть то, от чего он должен избавиться, освободиться. В связи с этим больной и проявляет активную деятельность. Поэтому лечение антидепрессантами здесь не было показано, и мы обратились к аминазину, который оказался эффективным.

Для того, чтобы закончить изложение показаний к лечению антидепрессантами ипохондрических состояний, необходимо остановиться на тех атипично протекающих депрессиях (чаще это депрессивные фазы МДП), при которых на ранних стадиях ипохондрия выступает на первый план и за ней иногда очень трудно бывает распознать собственно депрессивные переживания, которые выступают обычно позднее. Это приводит порою к тяжелым последствиям.

Заттес называет такие картины «ипохондрической депрессией».

Ниже мы приводим выписку из истории болезни такого больного Д.

Наблюдение 4. Больной Д., 1933 г. рождения. Заведующий райфинотделом.

Диагноз: маниакально-депрессивный психоз, депрессивная фаза. Наследственность не отягощена. Раннее развитие без отклонений от нормы. Кроме легких простудных заболеваний и желтухи, ничем не болел. Не курит и не пьет. По характеру общительный, живой, увлекающийся общественной работой, любит музыку, очень скромный. Свою непосредственную работу всегда выполнял очень тщательно и относился к ней с большой ответственностью.

Психическое заболевание началось медленно, исподволь, летом 1962 г.; появилась стойкая бессонница, сжималось сердце, «хотелось плакать», исчез аппетит. Позже появилось общее недомогание, стал обращать внимание на усиленное сердцебиение, вслед за этим появились неприятные ощущения в области сердца, был стационарирован в городскую больницу, но выписан оттуда без улучшения. Неприятные ощущения в области сердца нарастали, больной считал себя обреченным, опасался за свою жизнь и вместе с тем стал высказывать суицидные намерения. В этот период попал под наблюдение невропатолога, а затем и психиатра и 8/X 1962 г. поступил в институт им. В. М. Бехтерева.

Здесь больной в ясном сознании. Галлюцинаторных переживаний выявить не удалось. Память и интеллект без отклонений от нормы. Высказывает бредовые идеи без-

надежности и бесперспективности, на фоне отчетливых суточных колебаний настроения высказывал много ипохондрических жалоб, главным образом касающихся ощущений, испытываемых им в области сердца. В результате совершил серьезную суицидную попытку: ввел в грудную клетку в жировую клетчатку перикарда карандаш. Больному была произведена торакотомия, карандаш удален. Будучи в хирургической больнице, перенес острый приступ холецистита, по поводу чего там же был оперирован (удален желчный пузырь). После возвращения из хирургической больницы сохранились суицидные тенденции и попытки. Вместе с тем высказывал много ипохондрических жалоб: неприятные ощущения в сердце, во всем теле, боялся остановки сердца, «предсудорожных состояний». В этот период больному было назначено лечение антидепрессантами: вначале мелипрамином, который полностью снял тоску, но лишь частично устранил ипохондрические переживания. Затем применялся фенэталзин, а вслед за ним и ниазмид: после этого ипохондрические переживания полностью исчезли.

Таким образом, у больного в начале психоза преобладали локальные соматические ощущения: боли в сердце, учащение сердцебиения, общее недомогание. Все это в последующем перерастает в страх смерти; позже появились стойкие суицидные намерения на фоне сниженного настроения с суточными колебаниями. Только появление этих последних и упорные суицидные попытки привели наблюдавших его врачей к мысли о депрессивной природе заболевания. До этого все соматические жалобы и ощущения пытались расценивать вначале как проявление чисто соматического заболевания, а позднее как диэнцефалит.

Лечение антидепрессантами устранило как депрессию, так и ипохондрические проявления синдрома. У данного больного ипохондрические переживания на первом периоде заболевания выступали, очевидно, в качестве эквивалента депрессивного состояния [16]. Они почти полностью замещали, прикрывали симптомы депрессии. И это ввело врачей в заблуждение. Правильность изложенного анализа психопатологической структуры заболевания подтверждается эффективностью лечения антидепрессантами.

Приведенные истории болезни, как нам кажется, убедительно показывают, что в тех случаях, когда депрессивная симптоматика включена в ипохондрический синдром и занимает в нем определяющее положение, тесно переплетаясь с ипохондрическими переживаниями, — применение антидепрессантов показано и бывает эффективным. Однако это не значит, что можно вслед за Коканбаевой сказать, что «назначение имизина вполне оправдано при депрессивно-ипохондрических синдромах». Как мы видели, это отнюдь не всегда так. Там, где депрессия является вторичной и не лежит в основе ипохондрического синдрома, где на первый план выступают тревожные опасения, там антидепрессанты не всегда помогают, как мы это видели у больного П. Точно так же утверждение Коканбаевой о том, что аминазин нужен там, где есть бред, не всегда бывает правильным. Так, мы видели, что у больного С. бреда не было, однако аминазин ему помог. В то же время у больного Ч. был бред, но он был в структуре депрессивно-ипохондрической и ушел под влиянием лечения антидепрессантами.

Другое дело, если речь идет о бредовых ипохондрических идеях, включенных в иную структуру, например с другими бредовыми идеями, направленными вовне, что скажем, наблюдается при шизофрении. В этих случаях, безусловно, имеются показания для проведения терапии нейролептиками.

Заключение

Таким образом, все приведенные нами наблюдения позволяют считать, что для правильного адекватного применения тех или иных медикаментозных средств и, в частности, антидепрессантов при ипохондри-

ческих синдромах необходимо прежде всего подвергнуть последние тщательному психопатологическому анализу. При этом следует обратить внимание на характер депрессивных компонентов в синдроме и место, занимаемое ими в нем. Нельзя ограничиваться только констатацией сниженного настроения или общего депрессивного фона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербух Е. С. Сб. трудов Ленингр. научн. об-ва невропатологов и психиатров, II. Л., 1957, 31—34.
2. Бехтерев В. М. Обзор психиатр., невропатол. и рефлексологии, 1928, 1, 5—12.
3. Галенко В. Е. и Наджаров Р. А. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 2, 183—186.
4. Глузман Е. Б. Врач. дело, 1963, 2, 89—94.
5. Коган С. И. Ж. невропатол. (Москва), 1951, 3—4, 52—58.
6. Коган С. И. Ж. невропатол. (Москва), 1963, 4, 595—600.
7. Консторум С. И., Окунева Э. Г. и Барзак С. Ю. В сб.: Проблемы пограничной психиатрии. М., 1935, 150—203.
8. Коканбаева Р. Ф. В сб.: Терапия психических заболеваний. Тр. 1-го Московского мед. ин-та им. И. М. Сеченова, 35. М., 1963, 305—317.
9. Пашенко С. З. Ипохондрические состояния. М., 1958.
10. Плессо Г. И. В сб.: Вопросы терапии психических заболеваний. Свердловск, 1941, 287—309.
11. Ротштейн Г. А. Тр. Всесоюзн. научн.-практич. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. С. С. Корсакова и актуальным вопросам психиатрии. М., 1954, 178—181.
12. Рохлин Л. Л. Тр. научно-исслед. ин-та психиатрии МЗ РСФСР, 40. М., 1963, 65—79.
13. Скворцов К. А. В кн.: Тр. Всесоюзной научно-практической конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. С. С. Корсакова и актуальным вопросам психиатрии. М., 1954, 1—84.
14. Слуцкина П. И. и Левтова Ф. А. Тр. Ленингр. научн.-исследов. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева. Л., 1961, 24, 145—159.
15. Федотов Д. Д. Ж. невропатол. (Москва), 1954, 4, 351—357.
16. Хвиливицкий Т. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 3, 725—733.
17. Хвиливицкий Т. Я. Тр. Ленингр. научн.-исслед. психоневрол. ин-та им. В. М. Бехтерева, 29. Л., 1963, 75—91.
18. Janzarik W. Nervenarzt, 1959, 12, 539—545.
19. Nissen G. Die med. Welt, 1961, 28, 1513—1518.
20. Sattes H. Die Hypochondrische Depression. Halle, 1955.
21. Schraffe P. Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 1959, 83, 130—160.
22. Schmitt Med. Klin., 1959, 49, 2214—2217.

TO THE PROBLEM OF THE TREATMENT OF HYPOCHONDRIAC STATES WITH ANTIDEPRESSIVE DRUGS

P. I. Sluzkina

In the treatment of the hypochondriac syndrome one should always take into consideration not only its nosological property, but also chiefly the syndrome structure including hypochondriac experiences.

Treatment with antidepressant remedies proved effective only in cases involving the depressive syndrome.

The latter may be marked to a variable degree but all its elements pierce hypochondriac experiences and are introverted, as it is always the case in the depressive syndrome.

When depressive experiences are secondary and not intimately interwoven with hypochondriac ones, they appear but as a background rather in low spirits lacking all the other elements of depression, while the hypochondriac experiences proper are accompanied by apprehension from without.

In such cases antidepressants are contraindicated and neuroleptics (sedatives) should be the treatment of choice (recommended).

Short case history extracts illustrate these principles.

На
столько
автора
Пр
расстро
максим
тивопо
тивный
услови
примен
экспер
в поис
ческие
синдро
По
такого
нередк
достат
состои
хотроп
которы
рожны
синдро
при из
Ук
пресса
этом о
ническ
ника, с

АФФЕКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ

В. П. Беляев

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий)

Нарушения аффективной сферы при эпилепсии, как известно, настолько часты и постоянны, что нет самого давнего или современного автора, который не обратил бы на них внимания.

Применение психотропных препаратов для лечения эмоциональных расстройств требует разработки направленной, индивидуализированной, максимально щадящей методики лечения. Определить показания и противопоказания к применению того или иного препарата, более эффективный метод применения лекарства в клинике возможно только при условии тщательного изучения динамики психотических состояний при применении этих веществ. Данные, получаемые в «терапевтическом эксперименте», совершенствуют лечебные мероприятия, помогают в поиске более эффективных препаратов, углубляют психопатологические и патофизиологические сведения о структуре психопатологических синдромов.

Психотические нарушения при эпилепсии особенно удобны для такого рода исследований, поскольку они достаточно часты, протекают нередко стереотипно, и это позволяет за короткий промежуток времени достаточно объективно оценить влияние препарата. Сложность оценки состоит в том, что приходится учитывать неоднородность действия психотропных средств на различные проявления болезни (известно, что некоторые высокоэффективные психотропные лекарства усиливают судорожные проявления болезни). Особенности патогенеза эпилептических синдромов не позволяют прямо переносить на них выводы, сделанные при изучении влияния препаратов на другие психозы.

Указанные соображения и побудили нас изучить влияние антидепрессантов и аминазина на аффективные нарушения при эпилепсии и на этом основании выделить определяющие терапевтический эффект клинические особенности состояния. Учитывая тематику настоящего сборника, сведения, полученные при применении аминазина, даны в обоб-

щенном виде только для того, чтобы можно было показать его роль для определения показаний к применению антидепрессантов и для разработки предварительной «терапевтической классификации» эмоциональных расстройств при эпилепсии.

Хорошо известно, что эмоциональные нарушения при эпилепсии крайне полиморфны, могут выступать в качестве самостоятельных синдромов или входить в состав более сложных психопатологических образований, — и это определяет несовершенство их клинической классификации и трудности в определении даже самых частых картин, какими являются «дисфорические состояния».

«Старые авторы» оставили нам тонкие художественные описания этих состояний, но использовать эти прекрасные клинические наблюдения и обобщения можно только при условии, если пропустить их через призму современной терапевтической практики, которая позволяет ответить на некоторые вопросы, которые не могли быть решены при «пассивном» клиническом наблюдении.

Именно под этим углом зрения рассмотрим коротко основные клинические представления о характере эмоциональных нарушений при эпилепсии.

П. И. Ковалевский [4] считал, что аффект страха, всепоражающего ужаса, приводящего к «бешенству», наиболее характерен для острых психотических состояний у больных эпилепсией.

Крафт-Эбинг [7], описывая эпилептический характер, отмечает состояния угнетения и подавленности; В. А. Муратов [12] писал о преобладании аффектов гнева и тоски; Э. Блейлер [1] различал эйфорические, депрессивные, раздражительные состояния; Е. К. Краснушкин [6] показал взаимоотношения между преобладающим типом настроения и другими особенностями эпилептического характера.

Современные авторы также подчеркивают, что эпилепсия может заострить и дать в гиперболизированной, извращенной форме обычные для нормального человека способы эмоционального реагирования. По данным Г. Е. Сухаревой [15], у детей могут преобладать подавленность и тоскливость, тревожное беспокойство и страхи, психомоторное возбуждение с импульсивностью и разрушительными тенденциями. С. С. Мнухин [10] характеризует эпизодические нарушения настроения как состояния подавленности, напряженности, «заряженности», со стремлением уединиться или «разрядить» свое состояние.

Л. Л. Рохлин [14] характеризует эпилептический аффект как мощный аффективный заряд с застойностью и его застреванием. Важно подчеркнуть, что все авторы признают наиболее частыми при эпилепсии гневливость и раздражительность.

Менее четко очерчены клинически эпизодические аффективные состояния у больных эпилепсией, которые в современной отечественной литературе носят название дисфорий, хотя некоторые авторы охотно применяют как синоним термин «дистимия», не находя принципиальной разницы между этими понятиями.

Так, Ашаффенбург считал, что для дистимии характерна отрицательная аффективная окраска, и изменения настроения наступают при этом внезапно, без внешних поводов. Дистимии часто не имеют непосредственной связи с припадком, но могут сопровождаться оглушенностью и нарушениями со стороны вегетативной нервной системы.

Э. Крепелин [8], Э. Блейлер [1], М. О. Гуревич [2], В. П. Осипов [13], И. М. Калико [4] и др. также подчеркивают независимость возникновения дистимий от психогенных моментов, считая их эндогенным образованием.

В. А. Муратов [12], Т. Н. Гордова [3] указывают на возможность возникновения дисфорий под влиянием психотравмирующей ситуации.

Таким образом, под дисфорией большинством авторов понимаются изменения настроения (повышение, снижение, раздражительность), наступающие у больных эпилепсией, которые обычно не связаны непосредственно с припадком и не обусловлены внешними причинами, хотя многие и не придерживаются этой характеристики, данной Ашаффенбургом, а понимают под дисфорией любое изменение настроения у больных эпилепсией.

Как встречающиеся значительно реже описываются периодические маниакальные и депрессивные состояния у больных эпилепсией (П. Замт, Э. Крепелин, И. М. Сливко, С. Внукович, А. Крейндлер и др.). На основании этих случаев высказывалась гипотеза о родстве эпилепсии и маниакально-депрессивного психоза, сочетании двух болезней, оживлении эпилепсией «циркулярных регистров» психики.

Описаны также «локальные эмоции», имеющие достаточно четкую соматическую проекцию и наступающие пароксизмально.

До применения с лечебной целью психотропных средств клиническое изучение и описание аффективных нарушений при эпилепсии представляло главным образом диагностический, судебно-экспертный интерес, но в интересах больного использовать эти сведения не представлялось возможным, поскольку практически отсутствовали эффективные способы лечения этих состояний. Эра психотропных средств в психиатрии требует более детального анализа этих состояний, так как от основного «определяющего аффекта» и всей картины переживаний больного зависит выбор лекарств. Поэтому лечение должно основываться не столько на дифференциальной диагностике эмоциональных расстройств при эпилепсии от аффективных нарушений при других психозах, сколько на тонком различении отдельных состояний внутри группы эмоциональных нарушений у больных эпилепсией. Изучению клинко-психопатологических критериев для выбора наиболее адекватных лечебных приемов и лекарств посвящена последние годы работа коллектива, руководимого Т. Я. Хвиливицким. Это направление исследований нашего коллектива имеет двойной смысл: оно позволяет разрабатывать конкретные рекомендации для индивидуализированной терапии, а также углублять психопатологические знания и представления о патогенезе тех или иных психотических состояний и на этой обогащенной основе формировать улучшенные рекомендации для индивидуализированной терапии.

В русле этих исследований нами проанализированы результаты применения аминазина у 170 больных эпилепсией с психическими нарушениями, что позволяет высказать некоторые соображения по поводу систематики и лечения аффективных нарушений.

Учитывая тематику настоящего сборника, мы только кратко систематизируем полученные при применении аминазина данные, поскольку это необходимо для разработки показаний к применению антидепрессантов и понимания принципов выбора лекарств, которыми мы пользуемся при лечении аффективных нарушений при эпилепсии.

Как видно из приведенной литературы, расстройства настроения при эпилепсии очень часты, могут быть длительными и кратковременными, возникать после, перед и между припадками; обычно колебания настроения аутохтонны, но могут провоцироваться внешними поводами; в одних случаях преобладает повышенное настроение (эйфория, маниакальное состояние), в других — пониженное (состояния, близкие к меланхолии), в третьих — преобладает раздражительность, «внутренняя напряженность».

Как показывает применение аминазина для лечения больных эпилепсией, каждая из этих характеристик эпилептического аффекта имеет существенное значение для выбора лекарств и методики лечения.

Скорее всего, и при применении меньших доз аминазина уходят «постоянные нарушения эмоциональности», казалось бы, наиболее тяжелые и прочно спаянные с остальными компонентами «эпилептической личности». Вязкость, сила, взрывчатость аффекта, присущие больному с выраженными изменениями характера, исчезают, унося с собой «реактивные дисфорические состояния». Таким образом, давний вопрос — возникают ли дисфорические состояния аутохтонно или провоцируются внешними поводами — не может быть решен по принципу «да или нет».

Аминазин, подобно скальпелю, отсекает аутохтонные колебания настроения от реактивных декомпенсаций болезненно измененной эмоциональности. Чем грубее нарушена эмоциональная жизнь больного, тем меньшее значение имеет качество и содержание психотравмирующей ситуации для возникновения «реактивных дисфорических состояний».

Иначе реагируют на аминазин «аутохтонные дисфорические состояния». Для подавления их требуются большие дозы аминазина, а профилактика возможна только при длительном приеме значительных доз препарата. Для возникновения этих состояний не требуется особой ситуации, и нередко они появляются на фоне полного благополучия и удовлетворенности больного окружающим. Этот тип дисфорических состояний может наблюдаться у больных без выраженных признаков «эпилептических изменений личности». Им свойственны внезапность начала, ограниченность во времени и небольшая длительность. Внешние поводы «притягиваются» больным для объяснения своего состояния.

Чем резче выявляется пароксизмальный характер аутохтонной дисфории, тем труднее она поддается лечению аминазином (под лечением мы понимаем предупреждение следующего приступа). Но если способ возникновения, тип течения состояния определяют особенности методики применения аминазина в сочетании с противосудорожными средствами (дозировки, способ введения, длительность), то качественная, содержательная характеристика эмоциональных нарушений определяет показания к его использованию.

Аминазин оказывает благоприятное действие на постоянные нарушения эмоциональности, реактивные дисфорические состояния, дисфорические состояния-эквиваленты (аутохтонные изменения настроения), а также изменения настроения, предшествующие припадку и следующие за ним, — в том случае, если все эти состояния имеют эмоциональность одной модальности — экстравертированный, экспрессивный, стенический аффект (раздражительность, гневливость, которые больной всегда связывает с неправильным поведением окружающих по отношению к нему, неблагоприятной обстановкой и т. д.).

Можно думать, учитывая механизм действия аминазина, что такое качество эмоциональных нарушений определяется патофизиологическим механизмом оживления системы оборонительных рефлексов, лежащим в основе синдрома.

В процессе лечения аминазином 170 больных эпилепсией у 6 больных аминазин пришлось отменить из-за развившихся длительных депрессивных состояний. Специальное исследование этой небольшой группы, а также отбор в больницах подобных больных позволили увеличить число случаев до 10, и именно о них пойдет речь в дальнейшем.

Оказалось, что депрессивные состояния под влиянием аминазина развивались (в наших случаях) у тех больных, у которых и ранее на-

строение было окрашено импрессивным, интравертированным, астеническим колоритом. У одних этот тип настроения был преобладающим (постоянно депримируемые, ипохондричные, тревожные больные), у других депрессивные состояния возникали приступообразно. Неблагоприятное действие аминазина на дисфорию с «депрессивной и ипохондрической окраской» уже отмечалось и другими авторами [12], но, сопоставляя литературные данные и собственный опыт (поскольку депрессивные состояния не столь часты при эпилепсии, как дисфорические), приходишь к выводу, что сам этот факт недостаточно использован для познания и классификации эмоциональных нарушений при эпилепсии.

Поскольку депрессивные состояния развивались или затягивались при применении аминазина у тех больных, у которых это можно было отметить в какой-либо форме и ранее, то приведем лишь один пример, который касается больного с циркулярными колебаниями настроения.

Наблюдение 1. Больной Х., 33 лет, поступил в больницу им. Кащенко 28/XI 1953 г.

А н а м н е з. Наследственность неотягощена. Рос и развивался без особенностей. Окончил только 4 класса, рано начал работать. Колебаний настроения до припадков не отмечалось. Экзогенных вредностей перед началом заболевания не было. Припадки появились в 18-летнем возрасте, по типу больших судорожных, 5—11 раз в месяц. После припадков всегда длительное оглушение с заторможенностью. Быстро нарастали изменения личности, в первый год заболевания появились дисфории, поэтому с 1944 г. многократно госпитализировался в психиатрические больницы. Противосудорожная терапия облегчения не приносила. С 1953 г. непрерывно находится на беспокойном отделении больницы им. Кащенко.

В больнице. Больной непрерывно получает люминал или смесь Серейского. Большие судорожные припадки наблюдаются до 11 в месяц, после них длительное оглушение, заторможенность. В «светлых промежутках» медлителен, вязок. Ни к чему не проявляет интереса и большую часть времени проводит в постели. На вопросы отвечает медленно, персеверировать, речь с бедным словарным запасом, мало модулированная. Грубо снижены память и интеллект. Не помнит дат собственной жизни, сколько времени провел в больнице, имен лечащих врачей. Сам замечает, что от «болезни голова стала совсем плохая». Временами бывает раздражителен, конфликтен, обычно после ссоры с больными. На этом «фоне» 1—2 раза в месяц отмечаются кратковременные (несколько часов) маниакальные состояния. В маниакальных состояниях психический облик больного резко меняется: становится оживлен, подвижен, речь теряет свою замедленность и становится ускоренной, появляется отвлекаемость, во все вмешивается, помогает персоналу, «ухаживает» за женщинами, — все это без тени раздражительности и гневливости, но очень бедно по содержанию из-за слабоумия. Это состояние всегда обрывается припадком. Наряду с маниакальными состояниями раз в два-три месяца появляются 2—3-недельные депрессивные состояния. Во время депрессии резко заторможен, сидит в согбенной позе, отказывается от пищи и резко теряет в весе, сон становится коротким и поверхностным, заявляет, что он перед всеми виноват и есть не может, болезнь его неизлечима, и ему незачем жить на свете. Неоднократно совершал суицидные попытки. Некоторые депрессивные состояния протекают с меньшей заторможенностью, и тогда, наряду с депрессивными переживаниями, выступают раздражительность и резкие аффективные разряды.

С 22/I 1959 г. больному во время такого состояния, когда он был подавлен и угрюм, но преобладали раздражительность и резкие аффективные разряды, назначен аминазин (25 мг внутримышечно 3 раза в день) с повышением дозы в течение 5 дней до 300 мг в сутки при приеме внутрь. Аминазин применялся в комбинации с люминалом (300 мг в сутки). После первых же инъекций стал вял, сонлив, исчезли напряжение и взрывчатость, но на протяжении 5 месяцев лечения настроение оставалось сниженным, был плаксив, обидчив, а к 10/VI 1959 г. депрессия стала настолько выраженной («все не мило, жить не хочется», — как говорил больной), что аминазин пришлось отменить. На всем протяжении лечения не было спонтанных колебаний настроения. Частота судорожных припадков не изменилась.

Соматическое состояние. Правильного телосложения, достаточного питания. Со стороны внутренних органов без патологии. В период лечения аминазином осложнений не было. Артериальное давление — 115/70 — 100/60. Рентгеноскопия грудной клетки, анализы крови и мочи — норма.

Неврологическое состояние. При осмотре определяется только сглаженность левой носогубной складки. После интенсивной гипервентиляции с помощью

дыхательного аналептика коркония: зрачки равномерные, реакции живые, ярче выражена асимметрия носогубных складок. Язык отклоняется влево. Коленные рефлексy слева выше, четкие симптомы Бабинского, Оппенгейма, Гордона слева, левосторонний симптом Маринеско.

Рентгенография черепа и офтальмологическое исследование — норма.

Электроэнцефалография. Больной исследовался однократно 25/V 1959 г. в период лечения аминазином в сочетании с люминалом в состоянии депрессии (через 4 дня после припадка и при отсутствии оглушенности сознания). Запись производилась через 5 ч после приема 100 мг аминазина и 100 мг люминала. При биполярных и униполярных отведениях в лобных, теменных и затылочных отведениях биоэлектрическая активность резко изменена по типу медленной дизритмии (пологие дельта-волны неправильной формы и нерегулярные, с амплитудой до 30 мкв), на этом фоне частые одиночные «растянутые» комплексы «острая волна — медленная волна» с амплитудой до 100 мкв. В левой височной области кривая идентична электроэнцефалограммам лобных, теменных и затылочных отведений и билатерально-синхронные комплексы имеют такую же амплитуду, но в правой височной области кривая резко уплощена и во время «выброса» появляется только пологая дельта-волна.

Реакции на свет и звук отсутствуют, открывание глаз несколько уплощает кривую.

Резюме. Наличие остро протекающего эпилептического процесса в данном случае не вызывает сомнения, на что указывают грубые судорожные припадки с последующим оглушением, быстро наступившие изменения личности со значительной деменцией и малая эффективность противосудорожной терапии. Функциональная нагрузка (гипервентиляция) позволила выявить недостаточность правого полушария; электроэнцефалографическое исследование указывает на преимущественное изменение биоэлектрической активности в правой височной области наряду с общими нарушениями, указывающими на значительные нарушения корковой нейродинамики (дельта-волны) и вовлечение в процесс глубоких симметричных образований. Особенностью случая являются спонтанные изменения аффективности с достаточно правильным распределением во времени, которые не могут рассматриваться иначе, как маниакальные и депрессивные состояния. Интересно, что маниакальные состояния всегда связаны с припадком, депрессивные же не имеют этой связи. Примечательно и то, что маниакальные состояния не носят черт «гневливой мании», что можно было бы ожидать, учитывая склонность больного к раздражительности и аффективным вспышкам, но депрессивные состояния нередко носят очень легкую «эпилептическую аффективную окраску». Применение аминазина устранило раздражительность, аффективные вспышки; на протяжении 5 месяцев спонтанных колебаний настроения не отмечалось, но стала постоянной легкая депрессия с совершенно не свойственной больному астенической окраской (обидчивость, плаксивость). Депрессия усиливалась со временем, что и потребовало отмены аминазина.

Дифференциальная диагностика между маниакально-депрессивным психозом и эпилепсией, а также вопрос о комбинации двух болезней должен быть решен в пользу эпилепсии с циркулярными расстройствами настроения. Основанием для этого служат: локализация процесса в височной области, при которой такого рода нарушения достаточно часто описываются; непосредственная связь маниакального состояния с припадком, что может рассматриваться как своеобразный предвестник его, а также появление этих состояний только после того, как сформировались достаточно выраженные эпилептические изменения личности.

Безуспешность, а то и прямой вред от применения аминазина при аффективных нарушениях с депрессивными переживаниями и заставили начать работу по разработке методики лечения этого типа аффективных нарушений при эпилепсии. Применялись два антидепрессанта — мелипрамин и отечественный препарат — хлорацизин. При этом предвари-

тельно были поставлены следующие вопросы: а) в какой мере антидепрессанты способны облегчить депрессивное состояние у больных эпилепсией; б) способны ли эти препараты предупредить развитие следующих приступов депрессии; в) не ухудшают ли они течение пароксизмальных состояний?

Следует сразу же отметить, что все психотические состояния при эпилепсии, и особенно аффективные нарушения, представляют значительные удобства для исследования психотропных препаратов, так как позволяют отобрать больных со стереотипным, регулярным ритмом интересующих нас состояний. Достаточная частота психотических эпизодов позволяет провести исследование с точностью хорошо поставленного лабораторного эксперимента на небольшом промежутке времени. Это выгодно отличает эпилепсию от других психических заболеваний, где нет такой правильности и поэтому не всегда можно убедительно показать, что зависит от применяемой терапии и что является проявлением «спонтанного» течения болезни. Эти особенности эпилептических психотических состояний позволяют сравнивать влияние различных препаратов, сопоставлять их терапевтическую активность.

Примером лечения кратковременных депрессивных состояний большой частоты у больного эпилепсией может служить следующее наблюдение.

Наблюдение 2. Больной М., 34 лет, слесарь, поступил в 1-е психиатрическое отделение 19/II 1963 г. с жалобами на частые припадки «потери сознания».

А н а м н е з. Наследственность не отягощена. Рос болезненным ребенком. В возрасте от 2 до 5 лет несколько раз болел воспалением легких. В 13-летнем возрасте перенес менингит, три месяца лечился в больнице, выписан практически здоровым. От сверстников в развитии не отставал, окончил 5 классов средней школы и ФЗУ (материальное положение семьи потребовало быстрее получить специальное образование). Окончив ФЗУ, стал работать слесарем на заводах.

По характеру — спокойный, общительный, трудолюбивый. Служил в армии, где окончил школу танкистов, со службой справлялся хорошо. Последние годы работает слесарем по ремонту аккумуляторов. Женат, отношения в семье хорошие. Не пьет, не курит.

Начало настоящего заболевания относит к сентябрю 1961 г., когда впервые во сне развился большой судорожный припадок. Около года после этого чувствовал себя хорошо, много работал, но жена отмечает, что стал капризным, раздражительным. Через год появились «другие припадки», о которых больной не помнит, но иногда ощущает «какое-то подкатывание, дурноту». Жена описывает эти приступы следующим образом: «Припадки бывают как днем, так и ночью, всегда одинаковые. Иногда их нет 2—3 недели, а иногда бывают до 3—4 раз в день. Внезапно останавливается, побледнеет, взгляд становится непонимающим, начинает чмокать, как будто жует что-то, руки в это время напряжены, ладони даже вывернуты, на шее вздуваются жилы. После этого начинает топтаться на одном месте, что-то ищет, на вопросы не отвечает». Весь приступ занимает около минуты, после чего вялый, сонливый. Во время работы припадки очень редки, поэтому к врачам не обращался и регулярно не лечился. Впервые госпитализирован 8/X 1962 г. в больницу, через диспансер направлен в институт.

В институте. Поступил на 7-е неврологическое отделение, где при приеме существенных отклонений в психическом состоянии не отмечено. В первый же день отмечено два автоматизма, по картине точно соответствовавших описанным женой. 16/III 1963 г. произведена ПЭГ. Давление ликвора 520 мм вод. ст. (сидя). Воздухом заполнились ликворосодержащие пространства мозга. Боковые желудочки расширены, больше правый. 3-й желудочек по средней линии незначительно расширен. Подбололочные пространства заполнились воздухом, но справа его меньше.

Больному начато лечение смесью Воробьева № 2. Отмечал головные боли после приема лекарств, настроение было сниженным. На 5-й день лечения стал замкнут, не отвечал на вопросы, сторонился больных. Ночью пытался проявить агрессию, когда его пытались удержать при попытке покинуть отделение. После приема внутрь 0,2 амита-л-натрия уснул, но утром не покидал постель, испуганно озирался по сторонам, во время осмотра оказал резкое сопротивление, речь была бессвязной. С большим трудом был переведен на 1-е психиатрическое отделение. При осмотре — напряжен, к чему-то прислушивается, подозрительно осматривается, пытается вырваться и бежать.

На все вопросы отвечает одной фразой: «Где дочка... покажите дочку — все скажу...» Лицо гиперемировано, пульс напряжен и учащен. Дважды больному внутримышечно вводился аминазин (200 мг на купирование состояния). Стал спокойней и уснул. Утром следующего дня правильно отвечал на вопросы, жаловался на разбитость. Во время беседы был полностью ориентирован, но отвечал неохотно и односложно, чувствовалось, что что-то беспокоит больного и он скрывает свои переживания. Только на следующий день настроение стало хорошим, сам попросил его выслушать и рассказал следующее: 25 марта почувствовал непонятный страх, напряжение, показалось подозрительным, что в палату принесли кислородную палатку. Считал, что персонал и больные хотят его уничтожить. Пытался бежать. Утром страх нарастал; когда пришли врачи, понял, что пришел его конец. Стал защищаться. После этого ничего не помнит. Очнувшись только на следующий день, но страх сохранялся, казалось, что он кого-то убил, из-за этого пострадает его семья и он сам будет наказан, — поэтому не доверял врачу и думал, что его отправят в тюрьму. Понял, что все переживания были болезненными, только на следующий день проснулся «как после кошмарного сна».

В последующем полностью упорядочен, активно участвует в жизни отделения, получал люминал (по 0,05 3 раза в день) и андаксин (800 мг). Припадки стали редкими (один в 2—3 недели), но совершенно отчетливо выступают колебания настроения. Через 3—4 дня — трех-, четырехдневный период сниженного настроения. Во время депрессии резко изменяется весь облик больного: становится малоподвижным, время проводит в постели, кажется старше своего возраста, на вопросы отвечает односложно, жалуется на плохое самочувствие, головные боли, становится ипохондричным, считает, что лекарства помочь ему не могут и он неизлечим. Резко нарушается сон и аппетит. После выхода из этого состояния весь преобразается: правильно оценивает личную ситуацию, общителен, активен. Учитывая клиническую картину приступов, начато лечение хлорацезином в сочетании с люминалом (доза люминала все время постоянная — 0,15 в сутки), доза хлорацезина повышена постепенно до 70 мг в сутки (в два приема). На протяжении полутора недель лечения хлорацезином периоды депрессивных приступов резко сократились, а затем настроение стало ровным.

Выписан в хорошем состоянии с рекомендацией продолжать прием хлорацезина и люминала (70 мг хлорацезина в сутки и 0,15 мг люминала). Дома два месяца принимал лекарства, и автоматизмы были очень редкими, а колебания настроения отсутствовали. Решил, что поправился, и прекратил прием хлорацезина. Через неделю появились колебания настроения. Люминал стал принимать нерегулярно, поскольку считал, что ухудшение связано именно с ним — стали учащаться автоматизмы.

По просьбе жены 13/IX 1963 г. принят на отделение повторно. Сразу же больному восстановлена обычная доза люминала (0,15 в сутки), и автоматизмы оборвались, но типичные депрессивные приступы сохранялись. Их частота и клиническая картина являлись копией наблюдаемых ранее. С 8/X 1963 г. больному назначен мелипрамин по 25 мг 2 раза в день на фоне люминала. Депрессивные приступы постепенно редуцировались и ко второй неделе лечения исчезли. Выписан в хорошем состоянии 30/X 1963 г., дома продолжает прием медикаментов и чувствует себя хорошо. Автоматизмы редкие (1—2 в месяц).

Следует отметить, что неврологическое обследование не дало дополнительных диагностических сведений, электроэнцефалографически же установлен правосторонний височный эпилептический очаг (эти данные совпадают с результатами ПЭГ и клиническими проявлениями автоматизма).

Резюме. Наличие у больного «височной эпилепсии» с достаточно типичными «височными автоматизмами» вряд ли может вызвать сомнение. Мы не будем анализировать картину сумеречного состояния, его генез, хотя это само по себе представляет значительный интерес. Остановимся только на лечении частых, стереотипно протекающих депрессивных приступов. Как в первом, так и во втором случаях применение сравнительно небольших доз антидепрессантов (70 мг хлорацезина и 50 мг тофранила) облегчило картину отдельного приступа (время и выраженность его), а затем при постоянном приеме препаратов надежно предотвращало их развитие. Попытка отказаться от приема хлорацезина, сделанная больным, сразу же восстановила частоту депрессивных приступов. Назначение нового антидепрессанта — тофранила — вновь оборвало приступы депрессии.

Этот достаточно «чистый» терапевтический эксперимент позволяет считать, что антидепрессанты, примененные в сочетании с адекватной

дозой противосудорожных средств, не учащают припадки и достаточно определенно предотвращают развитие депрессивных приступов. В данном случае мы имели дело с достаточно типичными депрессивными приступами (на что указывают как психические, так и соматические симптомы) с отдельными ипохондрическими включениями, вытекающими из депрессионного аффекта. Несколько сложнее оказалось лечить менее тяжелые пролонгированные депрессивные состояния, где они сочетались с сенестопатиями, ипохондрическими явлениями, связанными с деперсонализационными переживаниями, т. е. там, где депрессивный синдром был неоднородным.

Наблюдение 3. Больной У., 36 лет, инвалид II группы, поступил в институт 10/VI 1961 г. с жалобами на бессонницу, снижение настроения, частые припадки и неприятные ощущения в теле.

Анамнез. Брат матери страдал эпилепсией. Раннее развитие больного протекало нормально. В школе учился хорошо, окончил строительный техникум и поступил в институт, но учиться не мог из-за болезни. Первые припадки появились в 1939 г. после тяжелого «гриппа». Припадки протекали по типу простых двигательных автоматизмов с предшествующей слуховой аурой (шум, непонятные мелодии, неразборчивые «голоса»). В начале болезни приступы имели отчетливую сезонность (учащение весной и осенью). С 16 лет к автоматизмам присоединились генерализованные судорожные припадки, стали нарастать изменения личности. Регулярно лечился, и в 1952 г. большие судорожные припадки прекратились, но появились колебания настроения, оптико-вестибулярные нарушения и расстройства схемы тела. Многократно госпитализировался в различные медицинские учреждения; высказывались предположения, что больной имеет опухоль височной области, но диагноз новообразования мозга не подтвердился. Многие годы принимает люминал или смесь Серейского. Лечился по методу Кармановой и гексамидином.

В институте. При поступлении жалуется на плохой сон, снижение настроения с выраженной витальной тоской, отсутствие аппетита. Кроме этого, предъявляет жалобы на нарушение походки (шаткость, «полы как резиновые», «не чувствую, как иду, и могу упасть»), деперсонализационные переживания и расстройства схемы тела («Тело не имеет постоянной формы, голова то увеличивается, то уменьшается, весь окутан пленкой»).

На отделении держится обособленно, весь погружен в болезненные ощущения, детально описывает их, может часами рассказывать о болезни. Крайне эгоцентричен. Требуется к себе особого внимания. Эксплозивен, но аффект этого типа быстро истощается и сменяется слезами, жалобами на усиление тоски.

Припадки один раз в неделю по типу «жевательных» и простых двигательных автоматизмов. После припадков настроение резко снижается и все ощущения, присущие болезни, обостряются. С 23/VI 1961 г. начато лечение люминалом (50—50—100 мг) в сочетании с аминазином (с 50 мг в сутки), с постепенным повышением дозы до 300 мг в сутки. Под влиянием аминазина учащения припадков не наступило, исчезла раздражительность, улучшился сон; соматодеперсонализация, расстройства схемы тела оставались, но несколько поблекли и утратили свою актуальность. Но через 2 месяца лечения оказалось, что снижение настроения, тоскливость стали даже более выраженными под влиянием аминазина, поэтому в терапевтический комплекс включен тофранил. Постепенно доза тофранила доведена до 225 мг в сутки, лечение на протяжении 4 месяцев люминалом (200 мг в сутки), аминазином (200 мг) и тофранилом (225 мг) позволило добиться значительного улучшения в состоянии больного.

Припадки стали реже (1—2 в месяц), настроение выровнялось; после припадков усиления депрессии не было; стал активней, общительней, включился в трудовые процессы. Ипохондричность и эгоцентризм сгладились, стал строить реальные планы на будущее, тогда как раньше даже боялся думать о выписке. Разнообразные неприятные ощущения в теле, которые так тяготили больного, редуцировались, и только при специальном расспросе удается установить, что иногда бывает неуверенность и возникает слабое подобие старых ощущений. Окреп физически, стал хорошо спать. Выписан в удовлетворительном состоянии. Дома продолжал прием медикаментов и на протяжении 1,5 лет чувствовал себя хорошо (затем контакт с больным прервался).

В неврологическом и соматическом состоянии существенных отклонений от нормы не обнаружено. Электроэнцефалографически установлен левосторонний височный эпилептический очаг, наряду с генерализованными нарушениями биоэлектрической активности с левосторонним преобладанием.

Резюме. У больного с височной эпилепсией на одном из этапов болезни появились выраженные постоянные нарушения настроения

в виде легкой депрессии, которая резко усиливалась после приступов. Состояние отягчалось крайне тяжело переживаемыми сложными нарушениями типа расстройства схемы тела, деперсонализации, оптико-вестибулярных нарушений.

Тоска, снижение активности, расстройства аппетита и сна указывали, что имела место витальная депрессия. Подтверждением этого явилось лечение аминазином, которое значительно умерило органические психопатологические симптомы, но, вместе с тем, усилило депрессию. Это само по себе указывает, что депрессия не была следствием тяжелых переживаний.

Применение антидепрессанта позволило снять постоянно депрессивный фон настроения и постприпадочные усиления депрессии, что еще раз подтверждает правильность отнесения депрессии к витальной. Таким образом, у больного с достаточно сложной картиной заболевания удалось применением комбинации противосудорожных, транквилизирующих и антидепрессивных средств достичь выраженного терапевтического эффекта.

Применение тофранила, хлорацизина для лечения депрессивных состояний у больных эпилепсией показывает, что эти препараты способны облегчить течение депрессивного состояния и предотвратить возникновение следующего приступа депрессии (как это видно из приведенных для иллюстрации историй болезни), не ухудшая течения припадков, если они применяются с адекватной дозой противосудорожных средств. Это само по себе имеет большое практическое значение. Сопоставление данных, полученных при лечении аффективных нарушений у больных эпилепсией аминазином и антидепрессантами типа тофранила, позволяет высказать несколько предварительных замечаний о классификации аффективных нарушений, их дифференциальной диагностике, возможном патогенезе состояний.

Как видно из приведенных литературных данных, полиморфные аффективные нарушения у больных эпилепсией не имеют достаточно четкой классификации; периодические нарушения настроения относятся к обширной группе дисфорических (или дистимических) состояний, а некоторые авторы относят сюда же состояния с депрессивной окраской или говорят о смешанных состояниях по аналогии с маниакально-депрессивным психозом. Взаимосвязь отдельных состояний обычно не учитывается.

Использование психотропных средств при эпилепсии позволяет в условиях терапевтического эксперимента проанализировать и разграничить отдельные виды эмоциональных расстройств.

Как показывают проведенные нами наблюдения, основным показателем, определяющим выбор транквилизатора или антидепрессанта, является качественная, содержательная характеристика аффективных нарушений. Так, для группы дисфорических состояний характерен стенический, экстравертированный, экспрессивный аффект. Переживания больных имеют явно выраженную направленность вовне — неприязненное отношение к окружающим, стремление объяснить свое состояние внешними причинами. Это качество переживаний может быть объяснено растормаживанием агрессивно-оборонительных реакций, которое свойственно многим другим острым психотическим эпизодам у больных эпилепсией и издавна описывалось как их характерная черта.

Транквилизаторы могут быть с полным правом отнесены к «антидисфорическим средствам», поскольку они подходят к ним, как ключ к замку. Как терапевтическая практика, так и анализ этих состояний в клиническом плане не позволяют относить их к смешанным состоя-

ниям или депрессиям, но можно утверждать, что они являются самостоятельным типом патологического эмоционального реагирования.

Внутри этой группы аминазин позволяет разграничить три вида нарушений: пролонгированные, которые могут быть названы постоянными нарушениями эмоциональности в далеко зашедших случаях болезни, и реактивные декомпенсации, возникающие на этом фоне («реактивные дисфории»). Эти нарушения, а также пароксизмальные («аутохтонные») дисфорические состояния (для их подавления требуются большие дозы препарата) уходят прежде всего при применении аминазина.

Состояния с интравертированным, импрессивным, астеническим аффектом должны быть выделены из группы дисфорических состояний, поскольку при них аминазин не показан, а следует применять антидепрессанты. Детальная характеристика отдельных депрессивных состояний при эпилепсии (меланхолических, депрессивно-ипохондрических и т. д.) и особенностей их терапевтической чувствительности требует дальнейшего накопления материала, но, учитывая клинические особенности этих состояний и современные представления о механизмах действия транквилизаторов и антидепрессантов, можно предполагать, что дисфории связаны с растормаживанием агрессивно-оборонительных реакций, а при депрессии — пассивно-оборонительных. Поэтому эти эмоциональные нарушения «отрицательного» знака резко отличаются друг от друга по терапевтической чувствительности.

Аффективные нарушения «положительного» знака (маниакальные, эйфорические) редко встречались у наших больных и обычно не требовали специального лечения, но создается впечатление, что аминазин только снижает двигательную активность, не меняя существенно настроения больных. Следует отметить еще одну общую закономерность, выявляющуюся при применении психотропных средств при эпилепсии: чем выраженной пароксизмальный характер психотических эпизодов, тем труднее их предотвратить, тем большие дозы препарата приходится применять.

Таким образом, психотропные препараты позволяют проанализировать структуру аффективных расстройств при эпилепсии, показать удельный вес интраверсии, экстраверсии, что является ведущим в картинах различных аффективных состояний с отрицательным знаком.

Это практически весьма важно, так как согласно со взглядами, которые поддерживает наша клиника; обращенные вовне переживания на фоне аффекта враждебности должны лечиться аминазином; для истинных, обращенных на себя депрессивных переживаний показаны антидепрессанты, в то время как аминазин их может усугубить.

Яркие и детальные описания, принадлежащие старым авторам, лишь в известной мере показывают аффективные нарушения со стороны их структурных особенностей. Значительно больше в этом отношении дают наблюдения в процессе лечения, когда улучшается контакт с больным, возникает возможность проследить постепенное затухание аффекта и т. д. Так, аминазин, например, показал, что в случаях дисфорий устраняется враждебность, а вместе с ней, будучи в рамках целостного образования, уходят и отдельные депрессивные компоненты. Однако в других случаях аминазин сразу же усугубляет весь синдром.

Устраняя недовольство окружающим, он углубляет депрессию, поскольку она в этих случаях является ведущей. Аминазин как бы проявляет картину аффективных нарушений, помогает установить ее истинную структуру, выяснить соотношение компонентов, их удельный вес, ведущие компоненты. А это, в свою очередь, дает возможность в необходимых случаях перейти к применению антидепрессантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блейлер Э. Руководство по психиатрии. Берлин, 1920.
2. Гуревич М. О. Психиатрия. М., 1949.
3. Гордова Т. Н. Тр. психиатр. клиники им. С. С. Корсакова, 9, М., 1949, 333—346.
4. Калико И. М. Ж. невропатол. (Москва), 1939, 8, 4, 50—54.
5. Ковалевский П. И. Эпилепсия, ее лечение и судебно-психиатрическое значение. Харьков, 1892.
6. Краснушкин К. К. В кн.: Проблема эпилепсии. М., 1936, 49—63.
7. Крафт-Эбинг. Учебник психиатрии. СПб., 1897.
8. Крепелин Э. Руководство по психиатрии. М., 1910.
9. Крейндлер А. Эпилепсия. М., 1960.
10. Мнухин С. С. О классификации форм эпилепсии. Дисс., Л., 1939.
11. Молчанова Е. К. Вопросы психиатрии, 4, М., 1960, 79—89.
12. Муратов В. А. Падучая болезнь и эпилептическое помешательство. М., 1900.
13. Осипов В. П. Руководство по психиатрии. М.—Л., 1931.
14. Рохлин Л. Л. Травматическая эпилепсия. М., 1948.
15. Сухарева Г. Е. Клинические лекции по детской психопатологии. М., 1940.
16. Хвиливицкий Т. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 6, 725—732.

AFFECTIVE DISTURBANCES IN EPILEPSY AND THEIR TREATMENT

V. P. Beljaev

The analysis of literature clearly shows that the cases of emotional disturbances of epileptical patients occur very often and have various character. However, there is no satisfactory classification of these cases which would be in accordance with the requirements of therapeutic practice.

The author's personal experience of the aminasin-treatment of 170 patients, suffering from epilepsy and having various emotional disturbances, allows him to make the following conclusion. The analysis of patient's states in the process of treatment makes it possible the more detailed study of psychopathological and pathophysiological structure of epileptical affective states and gives some possibilities for their „therapeutic classification“.

The use of aminasin gives the opportunity to distinguish states from the emotional disturbances different in their nature and to define the latter in a more precise way. It was clearly shown that therapeutic sensitivity for aminasin depends on a qualitative characteristics of affect as well as on the way of state's origin, paroxysmality and continuity. This distinguishment of disphoric states from the depressive states ones allowed to elaborate the indication for the use of antidepressants (melipromin, chlorasin).

This work contains the extracts from the histories of illness of epileptical patients, who showed different types of depressive states, and the results of their treatment. The author comes to the conclusion that antidepressants are able to improve the patient's state and to withdraw the development of the future epileptical attacks.

The combination of antidepressants and aminasin is considered, as well as the necessity of combination of the psychotropic medication with the appropriate quantity of antiepileptical medications.

The author believes that the satisfactory classification of psychotic states of epileptical patients can be formed only on the basis of therapeutic experiments.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ШИЗОФРЕНИИ И НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ПСИХОЗОВ

Р. Я. Вовин

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвиливицкий)

Первые годы после открытия и внедрения в психиатрическую практику психотропных средств ознаменовались чрезвычайно широким и по существу недифференцированным применением этих веществ. Анализ накопленного опыта позволил, с одной стороны, уточнить показания к назначению тех или иных препаратов, а с другой, — стимулировал поиски новых средств, позволяющих воздействовать на те заболевания и синдромы, которые и в этих новых условиях оказались терапевтически резистентными. Для многих клиницистов характерно стремление к наиболее адекватному применению психотропных средств с наиболее полным использованием их избирательного действия. В то же время в литературе широко представлены попытки воздействия на различные стороны психопатологических структур, которые требуют конструирования терапевтических комбинаций (комплексных и последовательных). Начинают предлагаться определенные системы лечения типа терапии «широкого спектра», терапии «баланса» и пр. [15].

В русле избранной нами темы особый интерес вызывает применение антидепрессантов как изолированно, так и в сочетании с другими лекарственными веществами (преимущественно транквилизаторами) вне рамок депрессивных состояний.

Суждения различных авторов о показаниях к назначению антидепрессантов и их терапевтической ценности вне рамок депрессивных состояний крайне разноречивы, в некотором смысле даже полярны. Совершенно категорическим отрицательным заключением о действии антидепрессантов на больных шизофренией [19, 15, 26, 17] противопоставляются те или иные благоприятные результаты лечения.

Необходимо указать, что для лечения больных, у которых депрессия не является ведущим симптомом в клинической картине, использование этих лекарств может преследовать разные цели. Во-первых, это попытка лечения различных острых психотических состояний; во-вторых, заве-

домо планируемое обострение вяло текущего заболевания с экзоцербацией его симптоматики для уточнения диагноза или для повышения чувствительности к нейроплегическим веществам, а также к другим видам терапии; в-третьих, лечение ряда затяжных психотических состояний с характером астении, вялости, апато-абулического синдрома; в-четвертых, использование антидепрессантов в качестве компонента в системе комбинированной терапии тех синдромов, в структуре которых в той или иной степени представлена депрессия.

Использование антидепрессантов вне комбинации с транквилизаторами при острых проявлениях психозов, по-видимому, себя не оправдало. В литературе единодушно указывается на быстро нарастающее обострение симптоматики, резкое возбуждение и агрессивность [15, 25, 28, 18, 20, 11]. Но все же встречаются отдельные высказывания относительно того, что в некоторых случаях при назначении тофранила, наоборот, может наступить успокоение больных, несмотря на активацию продуктивных симптомов [22].

На IV Всесоюзном съезде невропатологов и психиатров в докладе В. М. Банщикова, Т. А. Невзоровой и Л. Г. Урсова [4] было сообщено о назначении антидепрессантов с целью уточнения диагноза шизофрении. По их мнению, наступившая под влиянием этих веществ экзоцербация предполагаемого процесса ведет к «кристаллизации» (терминология докладчиков) симптоматики, к формированию характерных для данного заболевания симптомов. Подобные диагностические приемы используются и за рубежом. Еще в 1952 г. Делей и Бриссон [13], которые исследовали эффективность применения изониазида, установили у 3 из 13 «обращавших на себя внимание шизоидными тенденциями пациентов» появление шизофренических или параноидных признаков. Сходные результаты и близкие по содержанию выводы были опубликованы Фельдманом [16], Гольдманом [19], Маурером [23] и др. Нередко авторы, находящиеся на психоаналитических позициях, применяют искусственное обострение симптоматики в качестве теста для определения «персональной эластичности и силы „Эго“», которое, по их мнению, при шизофрении отличается повышенной хрупкостью [1].

Использование антидепрессантов для указанной выше цели представляется нам по меньшей мере спорным, так как дифференциально-диагностические критерии, получаемые в этих случаях, сомнительны из-за обилия пронизывающих всю симптоматику таких общепсихопатологических расстройств, как страх, тревога, моторное и психическое беспокойство, иногда возникающие неглубокие нарушения сознания и др. Поэтому клиницисту, чтобы установить диагноз, вновь приходится прибегать к вычленению и сепарированию симптоматики, характерной для основной болезни.

Последнее время (в частности и в отечественной литературе) стало уделяться большое внимание вопросу преодоления терапевтической резистентности некоторых синдромов, возникающей в процессе длительного применения нейролептиков [1, 3, 9]. Эта проблема, возникшая параллельно с большими успехами нейролептической терапии, все настойчивее требует своего разрешения вследствие появления определенного числа больных, оказавшихся крайне нечувствительными ко всякого рода лечебным воздействиям и оседающих в психиатрических больницах.

Одним из возможных вариантов борьбы с такого рода терапевтической резистентностью является применение антидепрессантов [13, 24, 21].

Механизмы, лежащие в основе действия этих веществ, могут обсуждаться пока еще только в рамках гипотез. Однако, исходя из наиболее приемлемой в клиническом плане общеизвестной схемы Сигга,

можно считать, что при этом развиваются метаболические изменения в катехоламиновом обмене. Они прежде всего сказываются на состоянии аффективной сферы, меняя тем самым структуру синдрома и делая его в ряде случаев более чувствительным к проводимому лечению.

Остановимся на тех литературных данных, которые посвящены применению антидепрессантов в лечении различных затяжных психозов.

Фельдман [16], исходя из результатов применения антидепрессантов на большом числе заторможенных и аутичных шизофреников, настоятельно рекомендует их назначение. Он указывает, что лечение таких хронических больных приводит в 48% наблюдений к улучшению их состояния. Александрович и Дзиковский [10] использовали тофранил и амитриптилин для лечения 47 больных шизофренией (кататоническая и простая формы). Они не отметили значительного влияния этих веществ на настроение больных, но столкнулись с возникшими у некоторых из них обострениями, выразившимися в появлении нелепого поведения, возбуждения и галлюцинаций. Все случаи улучшения они объясняют «увеличением психического напряжения».

Талман [27]; Барза, Саундерс [12]; Дорфман [14]; Эйнд [11] описывают положительный эффект от применения амитриптилина у хронических шизофреников. Последний из авторов предостерегает, говоря о возможности легкого обострения галлюцинаций и появления страха. Саундерс [25] приходит к заключению о рациональности назначения амитриптилина в тех случаях, когда клиническая картина характеризуется заторможенностью. Исходя из своих данных, он пытается предложить свою классификацию психозов вне зависимости от нозологического принципа. Согласно его взглядам все психозы, дающие улучшение от нейролептиков, объединяются в группу «идеаторных болезней», а улучшающиеся на антидепрессантах — «аффективные болезни».

О хорошем эффекте, возникающем при назначении тофранила, сообщают Гершон, Холмберг, Матиссон Е., Матиссон Н., Арбор, Маршал [18] и др. В случаях неполного выхода из психоза, а также с целью подавления обостряющейся продуктивной симптоматики они рекомендуют одновременное назначение нейролептических препаратов. Назначение тофранила психически больным не шизофреникам приводило к возрастанию психической активности, но одновременно в равной степени возросли агрессивность, враждебность и галлюцинации.

Отечественные авторы склоняются к мнению о рациональности одновременного применения антидепрессантов и транквилизаторов. И. Г. Равкин [5] указывает, что при такой комбинации исчезают симптомы, расценивавшиеся ранее как дефективные. Кроме того, устраняется с течением времени и продуктивная симптоматика и, в частности, вербальный галлюциноз, который до этого отличался стойкостью. Ш. А. Гамкрелидзе [2] рекомендует лечение антидепрессантами больных шизофренией преимущественно в комбинации с нейролептиками лишь при наличии отрицательных эмоционально-аффективных проявлений (депрессия, ипохондрия, астено-абулическое состояние и др.). Среди примененных им антидепрессивных средств (имизин, ипразид, ниамид, нозинан) наилучшие результаты были получены от нозинана — 53% положительного эффекта. Другие указанные вещества давали улучшение лишь в 35—40% наблюдений.

Как видно из этого не претендующего на полноту обзора, не существует единства мнений ни в вопросе о рациональности применения антидепрессантов при лечении больных вне рамок депрессивных состояний, ни в оценке производимого этими веществами действия. Значительная доля сомнений у многих авторов проистекает также вследствие срав-

нительно большого числа экзоцербаций продуктивных симптомов, возникающих в процессе лечения. Мы не встретили, кроме того, в литературе какого-либо сравнительного анализа действия различных доз антидепрессантов. Наоборот, чаще всего предлагаемые методики сводятся к кратким описаниям унифицированных схем или сообщаются крайние варианты дозировок.

Таким образом, остается неясным, могут ли антидепрессанты быть рекомендованы для лечения психотических состояний, в клинической картине которых депрессивный синдром не занимает ведущего места. При условии положительного разрешения этого вопроса появляется необходимость установления показаний к применению антидепрессантов, выделения тех психопатологических структур, которые являются терапевтически чувствительными к этому виду воздействия.

Т. Я. Хвиливицкий [6] в докладе на IV Всесоюзном съезде невропатологов и психиатров высказал и обосновал положение, согласно которому все применяемые в настоящее время психотропные средства (а не только антидепрессанты) по существу в той или иной мере являются эмоциотропными. В связи с этим преимущественное внимание при исследовании изменяющейся под влиянием лечения психопатологической картины уделялось анализу состояния аффективной сферы и ее влияния на другие психотические проявления.

Воздействуя антидепрессантом на ту сторону аффективности, нарушения которой не являлись центральным компонентом в клинической картине у исследовавшихся нами больных, мы старались проследить, в какой мере и при каких условиях можно таким путем изменить ведущий психопатологический феномен (бред, галлюцинации, волевые расстройства и др.).

Под нашим наблюдением находились 32 больных, все мужчины. По диагнозам больные распределялись следующим образом: шизофрения — 20 больных, органическое поражение головного мозга с психическими нарушениями — 11 больных, последствия травматического поражения головного мозга с синдромом сверхценных идей ревности — 1 больной. По давности заболевания: до 1 года — 1 больной, от 1 до 3 лет — 12 больных, от 3 до 5 лет — 16 больных, от 5 до 10 лет — 3 больных.

В синдромологическом плане исследованные больные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Заболевание	Синдромы	Число больных
Шизофрения	Апато-абулический	10
	Галлюцинаторно-бредовой	5
	Галлюцинаторный	3
	Ипохондрический	2
Органическое поражение головного мозга с психическими нарушениями	Деперсонализационно-депрессивный	5
	Апато-абулический	4
	Галлюцинаторно-бредовой	2
	Сверхценных идей	1

Все больные получали комбинированное лечение: транквилизаторы и антидепрессанты — одновременно или последовательно. При одновременном назначении антидепрессантов с транквилизаторами изучение из-

меняющейся клинической картины проводилось в сравнении с тем периодом, когда больные лечились только транквилизаторами. Четверо из них, кроме того, получали электросудорожную терапию. В качестве антидепрессантов назначались: мелипрамин (18 больных), фенелзин (7 больных), ниамид (5 больных) и хлорацизин (2 больных).

Выбор того или иного средства диктовался исходной клинической картиной и нашими представлениями о фармакодинамике используемых лекарств. Подробнее на этом мы остановимся ниже. Обратимся к клиническим наблюдениям.

Наблюдение 1. Больной Б., 1939 г. рождения.

Диагноз: шизофрения. Наследственность не отягощена.

Раннее развитие протекало нормально. Успешно окончил среднюю школу. Перед началом заболевания занимался на третьем курсе университета. В детстве оперировался по поводу водянки яичка, тогда же имел легкую травму головы.

Психическое заболевание развилось в 1959 г. после гриппа с высокой температурой и дебютировало кататано-гебефренической картиной. После лечения инсулином и аминазином выписался в хорошем состоянии, продолжал учебу. Через шесть месяцев — рецидив заболевания. С этого времени неоднократно стационарируется в психиатрические больницы с кататоническим или кататано-параноидным синдромом. Интенсивное лечение нейролептическими средствами дает частичные нестойкие ремиссии. Постепенно нарастают явления шизофренического дефекта.

В институт им. В. М. Бехтерева был помещен 16 ноября 1962 г. При поступлении и в первое время был совершенно бездеятелен, безразличен к окружающему, контакт поверхностный, формальный. В поведении наблюдались черты дурашливости: хихикал, гримасничал, выщипывал у себя брови. Испытывал слуховые галлюцинации: слышал по радио голоса своих товарищей, иногда отвечал им. Под влиянием лечения в течение пяти месяцев сначала аминазином (суточная доза 425 мг), а затем стелазин (суточная доза 40 мг) и мажептилом (суточная доза 12 мг) продуктивная симптоматика полностью исчезла.

Несмотря на это, больной оставался вялым, формальным, казался эмоционально опустошенным, целые дни проводил в постели, в общение по собственной инициативе не вступал. В связи с этим больному был назначен мелипрамин. Получал его вначале в виде внутривенных инъекций дважды в день по 50 мг. Уже через пять дней можно было отметить некоторое повышение активности больного. Меньше лежал в постели, стал читать газеты, поддерживал беседу с врачом. На девятый — десятый день лечения было зафиксировано появление легкой раздражительности, излишней двигательной активности, выражавшейся в непрерывной ходьбе по коридору.

Доза мелипрамина, в целях использования и его транквилизирующего эффекта, была повышена до 75 мг внутривенно дважды в сутки. Указанные явления исчезли. В дальнейшем переводится на прием мелипрамина в таблетках (суточная доза 125 мг). Постепенно нарастает активность, сглаживается безразличие, формальность, начинает проводить время среди сознательных больных, охотно беседует с ними. Настойчиво просит врача о выписке, строит реальные планы, в которых учитывает свою неспособность продолжать образование. На свиданиях с родителями прежней холодности не проявляет. Вместе с тем сохраняется узкий круг интересов, отсутствие выраженной инициативы, некоторая тусклость эмоциональных реакций. Выписывается домой с рекомендацией длительного поддерживающего приема мажептила и мелипрамина. По катamnестическим сведениям продолжает удерживаться в том же состоянии, в котором он был выписан. Вернулся к занятиям в университете и успешно сдает экзамены.

История болезни данного больного показывает весьма положительный эффект мелипрамина. Очевидно, что в таких случаях назначение этого лекарства нужно считать наиболее оправданным. Из опыта последних лет известно, что применение нейролептических веществ у больных шизофренией с выступающими на передний план симптомами дефекта или, по крайней мере, занимающими равноценное место наряду с продуктивными симптомами, далеко не всегда освобождало больного от таких проявлений, как отсутствие интересов и побуждений, эмоциональной уплощенности. Наоборот, к явлениям дефекта зачастую присоединялись тормозные эффекты, связанные с приемом лекарства, что в определенной степени усугубляло и утяжеляло клиническую картину. В первое время, с целью сбалансировать картину, начали довольно ши-

роко использоваться стимуляторы типа риталина, мератрана и др. Эти вещества и до настоящего времени еще назначаются некоторыми клиницистами, несмотря на то, что раздается много голосов, указывающих на чрезмерную грубость действия этих веществ, часто возникающие под их влиянием обострения болезненного процесса. Значительно более приемлемым для этой цели надо считать применение антидепрессантов, хотя и оно (применение) не лишено своих отрицательных сторон (последние могут быть уменьшены правильным выбором средств и дозировок).

Лечение мелипрамином этого больного было начато с внутривенного введения для того, чтобы возможно полнее использовать не только энергизирующий, но и транквилизирующий его эффект для предотвращения обострения психоза. Подтверждением правильности выбранного метода служит эпизод с появлением на 9—10-й дни раздражительности у больного, которая была устранена увеличением дозы вводимого лекарства.

Наблюдение 2. Больной М., 1937 г. рождения.

Диагноз: шизофрения, параноидная форма. Наследственность не отягощена.

В 12-летнем возрасте в течение короткого времени наблюдались выраженная аффективная неустойчивость, злобное отношение к родителям, склонность к разрушительным действиям, немотивированные страхи. Тогда это состояние было расценено как невротическое и ликвидировалось без какого-либо специального лечения. В дальнейшие годы проявлял низкую успеваемость, среднего образования не закончил, не мог избрать себе специальность, не имел четкой направленности интересов. В 1954 г. был призван в армию, через полгода психически заболел. На фоне сниженного настроения появились слуховые галлюцинации императивного содержания, под влиянием которых перерезал себе горло бритвой. С лета 1955 г. почти постоянно находился в психиатрических стационарах. Клиническая картина все эти годы совершенно однотипна и характеризуется преобладанием явлений Кандинского—Клерамбо. Испытывает на себе действие каких-то «космических» сил, улавливает мысли существ, населяющих Марс и Венеру, выполняет все их приказания, отвечает им также мысленно. Иногда улавливаемые мысли приобретают звучание. Высказывает отрывочные бредовые идеи воздействия, величия, соответствующие по содержанию галлюцинаторным переживаниям. Аутичен, целиком сосредоточен на своих переживаниях, почти все время лежит в постели, укрываясь с головой. Временами становится напряжен, тревожен, склонен к самотравматизации, совершает суицидные попытки. При всем этом постоянно сохраняется колеблющийся в своей выраженности депрессивный фон. Отмечалось элементарное представление о наличии у него болезни, изредка высказывал отрывочные мысли о безнадежности своего положения. Больному применялись все виды активной терапии.

В первый год выходил в очень кратковременные ремиссии с сохранением редуцированной продуктивной симптоматики. В дальнейшем все терапевтические мероприятия оказывались совершенно безуспешными. За исключением самого первого этапа, фактически непрерывно получал большие дозы различных нейролептических средств (аминазин, резерпин, этаперазин, весприн, стелазин, мажептил). Всякая попытка отмены или даже снижения доз приводила к резкому обострению продуктивных симптомов. Путем применения различных комбинаций нейролептиков и модификаций в системе лечения (зигзаги и пр.) иногда удавалось на короткий период несколько улучшить состояние больного. Становился контактнее, активнее, снижалась императивность галлюцинаторных переживаний, несколько расширялся круг интересов.

В течение последних четырех месяцев лечился мажептилом в дозе до 30 мг в сутки без какого-либо эффекта. Больному был назначен мелипрамин с сохранением прежней дозы мажептила (30 мг в сутки). На первом этапе получал по 75 мг дважды в день. По истечении двух недель началось постепенное улучшение. Стал несколько более активным, начал вставать с постели, просматривал газеты, уменьшилась напряженность. Сам больной заявлял об улучшении настроения и об уменьшившейся императивности галлюцинаций. В дальнейшем на фоне этих благоприятных изменений регулярно 2—3 раза в неделю у больного приступообразно возникали резкие обострения галлюцинаторной симптоматики. В связи с этим была предпринята проба повышения дозы мелипрамина до 200 мг в сутки. Попытка оказалась, как и у предыдущего больного, удачной. Постепенно, в течение трех месяцев, приступы обострений галлюцинаций становились все реже, короче, уменьшались по интенсивности, затем они исчезли полностью. Больной становился все более активным, начал принимать участие в трудотерапии, читать, смотреть телевизор, на свидании с родными был ласков, расспрашивал о положении дел в семье. Стал интересоваться выпиской, просил о ней.

Настроение было устойчиво ровным, не сниженным. Одновременно с этим редуцировалась и видоизменялась продуктивная симптоматика. «Приказы» исчезли, больной «улавливал мысли», которые по содержанию теперь уже стали индифферентными, иногда, по выражению больного, «веселыми». Бредовые идеи исчезли. Более определенными и четкими стали представления больного о болезненном происхождении его переживаний. Устойчивость этого состояния, прослеженная в клинике на протяжении месяца, позволила выписать больного с рекомендацией поддерживающего лечения без изменения дозировок.

Резюмируя это наблюдение, можно сказать, что лечению был подвергнут больной с восьмилетней давностью заболевания и чрезвычайно торпидной клинической картиной, превалирующее положение в которой занимал синдром Кандинского—Клерамбо на фоне аутистической отгороженности и сниженного настроения. Это последнее и натолкнуло нас на мысль о необходимости включения в систему терапии антидепрессивных средств. В процессе лечения отчетливо констатировались постепенно наступающие изменения в аффективно-волевой сфере от вялости и бездеятельности до известного включения в жизнь отделения, установления контактов, появления некоторых жизненных интересов и потребности в элементарной трудовой деятельности. Мы уже не говорим об исчезновении депрессивных компонентов, так как это является наиболее специфическим проявлением в действии мелипрамина.

Большого внимания, с нашей точки зрения, заслуживает определенная трансформация и частичная редукция продуктивной симптоматики.

Приведенное наблюдение, как нам кажется, позволяет очень отчетливо видеть возможности применения антидепрессантов при их использовании у больного шизофренией с такой сложно организованной структурой, как синдром Кандинского—Клерамбо.

Под влиянием мелипрамина исчезают переживания враждебности окружающего. Оно заменяется положительно окрашенным эмоциональным тоном. Вместе с этим изменением эмоциональности отчетливо преобразуется и содержание автоматизмов, галлюцинаций. Они становятся или индифферентными, или появляются даже «веселые голоса». Больной на этом этапе уже не находится целиком под их тягостным влиянием, обнаруживая порой безразличие и даже элементарную критику. Таким образом, возникает иная структура синдрома, базирующаяся на новой, положительно окрашенной эмоциональной основе. Клиническая картина становится более благоприятной, появляются возможности для усилий, направленных на социально-трудовую реадaptацию больного.

Однако основные психопатологические феномены всё же под влиянием антидепрессантов полностью не исчезают, а в дальнейшем выяснилось, что полученное у больного улучшение оказалось нестойким. Возможно, в силу адаптации к дозам или вследствие дальнейшего течения болезненного процесса периодически возникали обострения продуктивных симптомов — галлюциноз вновь приобретал эмоционально-отрицательную окраску и императивность. Нестойкость полученного эффекта должна, естественно, заставлять врачей с большой осторожностью решать вопрос о выписке таких больных.

Наблюдение 3. Больной С., 1938 г. рождения.

Диагноз: органическое поражение головного мозга (энцефалит) с деперсонализационно-депрессивным синдромом. Психических заболеваний в семье не было. Развивался больной правильно. С хорошими отметками окончил школу, затем учился в политехническом институте, ушел оттуда с пятого курса по болезни. Из перенесенных заболеваний: корь, скарлатина в детстве, в 1956 г. и в 1962 г. грипп в очень тяжелой форме с высокой температурой.

Начало заболевания относит к 1956 г., когда после гриппа появилась общая слабость, очень быстрая утомляемость, чрезмерная раздражительность. Постепенно эти явления сгладились. После гриппа в 1962 г. состояние резко ухудшилось: выросла сла-

бость, тяжесть в голове, появилась бессонница, бросил работу. Тогда же стал высказывать жалобы на сердцебиение, «холодный пот». Затем присоединились деперсонализационные и оптико-вестибулярные расстройства. Лечился амбулаторно без эффекта. Был госпитализирован в институт имени В. М. Бехтерева 25 июля 1963 г.

При поступлении и первое время обнаруживал на фоне сниженного настроения деперсонализационные явления и оптико-вестибулярные нарушения. Жаловался на нечеткое ощущение собственного «я», голова казалась увеличенной, тело вытянутым, окружающее воспринималось как «сквозь дымчатые очки», пол под ногами казался неровным, подобным «морской зыби»; отмечались бессонница, упорные запоры. При неврологическом осмотре констатировался симптом Шильдера и неравномерность сухожильных рефлексов.

В течение первых трех месяцев лечился мелипрамином внутрь, максимальная суточная доза достигала 350 мг. Одновременно на ночь получал аминазин до 150 мг. В процессе указанного лечения состояние постепенно улучшилось. В значительной мере утратили яркость деперсонализационные явления. Несколько повысилось настроение и появились его суточные колебания с ухудшением к вечеру. В последующем, ввиду отсутствия улучшения, получил 10 электросудорожных припадков. Наладился сон и ликвидировались запоры, выровнялось настроение.

Однако, несмотря на это, больной все же жаловался на быструю утомляемость, тяжесть в голове, нечеткие деперсонализационные явления, временами отмечался легкий депрессивный фон. В связи с этим были проведены ежедневные внутривенные капельные вливания раствора ниамида (всего 8 вливаний). Доза его быстро увеличивалась от 200 до 2000 мг в сутки. После окончания курса вливаний был переведен на прием ниамида в таблетках (по 175 мг в сутки).

Очень быстро полностью исчезли депрессивные компоненты, стал несравненно живее, общительнее, активнее. Прежние деперсонализационные проявления возникали редкими эпизодами и преимущественно ограничивались нечетким измененным ощущением своего тела, кроме этого, они меньше стали привлекать внимание больного, не вызывали у него тягостного, неприятного чувства. Временами отмечалась некоторая вялость и быстрая утомляемость. В таком состоянии больной был выписан домой.

Общеизвестно, что деперсонализационные нарушения, обусловленные органическим поражением головного мозга, представляют собой одно из самых неблагоприятных в терапевтическом отношении образований. С помощью нейролептических веществ, иногда ЭСТ, удается в ряде случаев достигнуть некоторого побледнения такой симптоматики. Мы хотим подчеркнуть, что речь идет только о тех случаях, где деперсонализация представлена в «чистом виде».

В разбираемом нами наблюдении деперсонализационные расстройства развертываются на фоне сниженного настроения. Следовательно, в структурно-синдромологическом плане эта картина должна быть охарактеризована как деперсонализационно-депрессивная. В структуре такого синдрома деперсонализация как ведущий компонент приобретает уже иную терапевтическую чувствительность, требует методически иных приемов лечения и предопределяет иной терапевтический прогноз [7, 8]. Прием антидепрессивных веществ оказывает в данном случае определенное положительное действие, но не устраняет полностью психотические явления, как это бывает обычно при депрессивно-деперсонализационных картинах, где депрессия является ведущим, определяющим компонентом синдрома. У больного устраняется лишь депрессивный фон, уменьшается вялость, повышается активность. Тем самым психопатологическая структура получает новое звучание при сохранении основного, ведущего феномена — деперсонализации.

Наблюдение 4. Больной М., 1926 г. рождения.

Диагноз: органическое поражение головного мозга (травматическое) с синдромом сверхценных идей ревности. Наследственность не отягощена. Развивался нормально. Образование 5 классов, учиться «ленился». С 1943 по 1953 г. служил в армии. После демобилизации приобрел специальность литейщика. Женат с 1951 г., имеет здорового сына 11 лет. В последние годы чрезмерно употреблял алкоголь, однако запоев не было. Не опохмелялся. Болел малярией, гепатитом. Дважды — в 1943 г. и в 1954 г. — имел тяжелые травмы головы с длительной потерей сознания. Кроме этого, часто ушибал голову во время прыжков с парашютом.

С 1954 г. страдает упорными головными болями. Всю жизнь отличался очень слабой половой потенцией, особенно заметно она снизилась в последние 10 лет. По совету товарищей женился, полагая, что сможет этим самым избавиться от своего недуга. 1-й месяц, будучи уверенным в своей несостоятельности, избегал близости с женой. Затем начал жить с ней, но сближения происходили редко, зачастую оканчивались преждевременным семяизвержением. Жена всегда относилась к нему холодно, с пренебрежением. Через год после женитьбы начал подозревать жену в неверности, хотя никогда не пытался ее уличить в этом. Последнее время эти переживания заметно обострились. Начал устраивать ссоры в семье, особенно в состоянии опьянения, требовать от жены признаний, перемены отношения к нему, грозил разводом. В связи с этим был госпитализирован в институт им. В. М. Бехтерева 1/XI 1962 г. При поступлении и перед началом лечения на фоне ясного сознания больной высказывал сверхценные идеи ревности, заявлял, что жена ему эпизодически изменяет со своими сослуживцами, называл несколько имен, ссылаясь при этом на подтверждения соседей и знакомых. Свои переживания излагал без существенного напряжения и злобности, скорее с оттенком обиды и горечи, подчеркивая при этом, что вызваны они его импотенцией, что он хорошо понимает относительную правомерность измен.

Кроме того, больной не был целиком поглощен этими идеями и интенсивность проявления их заметно и постоянно менялась. Существенное место в клинической картине занимали также аффективные изменения. Больной был крайне раздражителен, по малейшему поводу легко возбуждался, мог в эти периоды совершить нападение, но столь же быстро успокаивался, просил прощения. Отмечалась быстрая утомляемость, истощение внимания, частые головные боли, легко нарушался сон. В этом состоянии начал лечиться мелипрамином. Получал его в таблетках в постепенно повышающихся дозах (максимальная суточная доза 100 мг). Через несколько дней больной начал говорить об улучшении самочувствия, настроения, появилась надежда на выздоровление. Утверждал, что мысли об изменах жены уже меньше беспокоят его. Вслед за этим, с целью купирования аффективной неустойчивости и упорядочения сна, утром и днем был назначен андаксин по 400 мг и на ночь аминазин 100 мг. С этого времени состояние больного начало быстро улучшаться. Идеи ревности потеряли свою значимость и затем полностью исчезли. Стал спокойным, аффективная неустойчивость существенно сгладилась, меньше утомлялся, хорошо спал. Оценка его половой неполноценности также изменилась. С удовлетворением отмечал некоторое повышение потенции, выражал полную уверенность в том, что со временем половая функция полностью восстановится, с некоторой гордостью говорил о появлении утренних эрекций. Больной был выписан с сохранением поддерживающей дозы мелипрамина (25 мг в сутки) и 50 мг аминазина на ночь.

Во всех предыдущих наблюдениях были представлены больные, у которых в клинической картине с той или иной степенью выраженности отмечались такие психопатологические феномены, как заторможенность, абulia, снижение интересов, эмоциональная уплощенность, а также в той или иной форме обнаруживались и элементы депрессивности. Поэтому назначались антидепрессанты с целью энергизации больных. Как видно из последнего наблюдения, антидепрессанты с успехом могут быть использованы и у таких больных, в клинической картине которых этих симптомов не имеется. В данном случае энергизирующее действие мелипрамина вызвало повышение общего тонуса у больного, улучшило настроение, способствовало укреплению уверенности в себе. В связи с этим первоначальная психотравмирующая ситуация (импотенция), лежащая в основе его переживаний, начала оцениваться больным менее катастрофично. Возникшая уверенность в избавлении от импотенции вселила надежду на упорядочение семейных взаимоотношений, позволила рассчитывать на прекращение «измен» жены. Да и все прошлые измены теперь уже не казались больному столь преступными и бесспорными.

Положительный терапевтический результат, полученный от применения мелипрамина, объясняется устранением отрицательной эмоциональности, лежащей в основе идей ревности. Чувство неполноценности, неверие в свои силы, оскорбленное мужское достоинство — вот те переживания, которые сформировали недоверие к жене, а затем и идеи ревности. Патологическая структура у этого больного коренным образом

отличается от паранояльной, для которой характерно самодовольство, удовлетворение собственной проницательностью (в смысле установления неверности жены), чувство превосходства над окружающими. Назначение антидепрессантов в подобных случаях приводит к обратным результатам, обостряет и бредовые явления и ту экспансивную аффективную основу, на которой они базируются.

Представленные наблюдения не исчерпывают, конечно, всех возможных вариантов использования антидепрессантов при тех психотических состояниях, где депрессия не является ведущим компонентом синдрома. Анализ полученных нами результатов показывает, что антидепрессанты у «недепрессивных» больных могут применяться, во-первых, с целью энергизации, стимуляции вялых, апатичных и абуличных больных и, во-вторых, для трансформации основного психопатологического феномена путем воздействия на него через аффективную сферу. Первый вариант применения не требует детального объяснения. Используя антидепрессанты для лечения таких больных, мы всегда делаем это осторожно, памятуя о возможности обострения продуктивных симптомов. Поэтому мы предпочитаем медленно увеличивать дозы и то только после того, как станет очевидным, что предыдущая доза не оказывает желаемого действия. Складывается впечатление, что наибольшая опасность обострения симптоматики связана с применением антидепрессантов из группы ингибиторов МАО (марсилид, фенелзин, нямид и др.). Эти антидепрессанты (в отличие от мелипрамина), имеющие значительно менее выраженное транквилизирующее действие, влияют, по-видимому, слишком резко. Они поэтому могут быть использованы лишь в тех случаях, когда мелипрамин оказывается вовсе неэффективным.

Искусственная трансформация терапевтически резистентных синдромов, как было показано выше, может наступить под влиянием антидепрессанта. Последний изменяет аффективный фон, под влиянием которого, в свою очередь, психопатологические феномены больного хоть и не исчезают полностью, а лишь блекнут, но наполняются иным, более приемлемым, содержанием (см. наблюдение 2). В других случаях депрессия является основой синдрома или во всяком случае поддерживает его существование (см. наблюдение 3). У таких больных антидепрессант, устраняя депрессию, способствует постепенному разрушению всей психопатологической структуры. Этому помогает и повышение психопатологического тонуса больных, вызванное антидепрессантом.

Сводные данные результатов, полученных нами, представлены в табл. 2.

Таблица 2

Синдромы	Всего	Исчезновение симптоматики	Трансформация синдрома с улучшением состояния	Без эффекта
Апато-абулический	14	1	10	3
Галлюцинаторно-бредовой	7	—	2	5
Галлюцинаторный	3	—	2	1
Ипохондрический	2	—	2	—
Деперсонализационно-депрессивный	5	3	2	—
Сверхценных идей	1	—	1	—
Итого	32	4	19	9

Как было обнаружено, полное устранение психопатологической симптоматики при лечебном применении антидепрессантов недепрессивным больным достигается редко. Это становится понятным, если вспомнить точку зрения Т. Я. Хвиливицкого, который считает, что «терапевтическую чувствительность» синдрома определяет его ведущий компонент. В недепрессивных синдромах депрессия не является ведущим компонентом синдрома и поэтому, если она и устраняется, то синдром, построенный на иной основе, обычно не распадается.

Однако, вместе с тем, после исчезновения депрессии происходит «очищение» психопатологической картины, которая теперь может быть подвергнута воздействию других психотропных, в частности нейролептических средств. Такое последовательное применение лекарственных веществ с различной направленностью действия часто приводило к наиболее эффективным результатам. Следует всегда помнить, что в психопатологических картинах, полностью освобожденных от депрессивного компонента, обычно в дальнейшем сохраняется тенденция к быстрому восстановлению депрессивных проявлений. Поэтому вряд ли можно считать в каких-либо случаях оправданной полную отмену антидепрессантов в связи с изменением соответствующей симптоматики. Особое значение это приобретает в тех случаях, когда мы переходим к назначению нейролептических веществ. Эти последние, как хорошо известно, имеют выраженную способность вызывать осложнения в виде депрессивных или тревожно-депрессивных картин. В наибольшей мере это относится к таким веществам, как резерпин и мажептил.

Далеко не радикальные успехи применения антидепрессантов у недепрессивных больных могут все же внушить сомнения в целесообразности их использования в таких случаях. Однако каждому клиницисту известно, что, несмотря на большие успехи современной терапии психозов, остается еще много «белых пятен» в лечении целого ряда психотических состояний. В качестве примера можно указать на терапевтическую резистентность такого синдрома, как вербальный галлюциноз. Психофармакология еще не может предложить клиницистам сколько-нибудь удовлетворяющий их антигаллюциноген. Поэтому, если на данном этапе нет возможности устранить галлюциноз, то полезно хотя бы видоизменить его, сделать менее тягостным, создать возможности для элементарной социально-трудовой адаптации таких больных.

Добытые нами и представленные здесь данные показывают и область применения антидепрессантов, и результаты, на которые можно рассчитывать в лечении ими некоторых недепрессивных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Банщиков В. М., Амбрумова А. Г., Целибеев Б. А. Материалы 1-й Закавказской конф. психиатров. Баку, 1963, 54.
2. Гамкредидзе Ш. А. Материалы 1-й Закавказской конф. психиатров. Баку, 1963, 199.
3. Наджаров Р. А., Морозова Т. А., Смулевич А. Б. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 53.
4. Невзорова Т. А., Банщиков В. М., Урсова Л. Г. Тез. докл. IV Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров, 1. М., 1963, 125.
5. Равкин И. Г. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 63.
6. Хвиливицкий Т. Я. Тез. докладов IV Всесоюз. съезда невропатологов и психиатров. М., 1963, 208.
7. Хвиливицкий Т. Я. Ж. невропатол. (Москва), 1961, 5, 725.
8. Хвиливицкий Т. Я. Материалы совещания по психологии. М., 1957, 660.
9. Штернберг Э. Я. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., 1962, 25.
10. Aleksandrowicz J., Dzikowski H. Konferencja poświęcona farmakoterapii psychos schisofrenicznych. Warszawa, 1963, 77.

11. Ayd S. Psychosomatics, 1960, 1, 6.
12. Barsai J. A., Saunders J. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 8, 739.
13. Delay J., Brisson. J. clin. exp. Psychopath., 1958, 19, 51.
14. Dorfman W. Psychosomatics, 1960, 1, 3.
15. English D. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 10, 865.
16. Feldman P. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 5, 27.
17. Ferreira A., Freeman A. Am. J. Psychiat., 1958, 114, 133.
18. Gershon S. a. oth. Arch. Gen. Psychiat., 1962, 6, 1.
19. Goldman D. J. clin. exp. Psychopath., 1958, 19, 80.
20. Gross H., Kaltenbäck E. Wien. med. Wschr., 1961, 111, 15, 256.
21. Heinrich K. Nervenarzt, 1960, 31, 11, 507.
22. Kuhn R. Schweiz. med. Wschr., 1957, 87, 35—36, 1135.
23. Maurer H. Schweiz. med. Wschr., 1958, 617.
24. Pleasure H. Arch. Neurol. Psychiat., 1954, 72, 313.
25. Saunders J. Dis. nerv. Syst., 1961, 22, 5, 3.
26. Schäpperle O. Nervenarzt, 1959, 30, 557.
27. Thalmann R. Praxis, 1962, 51, 26, 671.
28. Zauer C. u. a. Arch. Neurol. Psychiat., 1958, 80, 122.

THE EXPERIENCE OF THE USE OF ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA AND SOME OTHER PSYCHOSES

R. Ja. Vovin

The author considers the question of possibility of application of antidepressants at various psychopathological pictures in which depression is either not represents at all or does not take the leading role. At the beginning of the article a short survey of the literature is given.

Clinical material based on the study of 32 patients suffering with schizophrenia or organic disease of CNS with psychic disorders is set forth on concrete cases, reflecting possible variants of the application.

It is pointed out that antidepressant should be prescribed in majority of the cases a longside with cure of neuroplegics to avoid possible deteriorations of the main symptoms.

Most useful is recognized the application of antidepressant at apatho-abulic states, depersonalization-depressive syndromes as well as in cases of therapeutically resistant hallucinoses.

НЕСОВМЕСТИМЫЕ СОЧЕТАНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Ю. Л. Нуллер

Отдел экспериментальной терапии психозов
(руководитель — проф. Т. Я. Хвильвицкий)

За последние годы было установлено, что при сочетании некоторых антидепрессантов с рядом лекарственных средств и пищевых продуктов возникают тяжелые токсические реакции. Незнание этого обстоятельства может привести к серьезным осложнениям, иногда летальным. Вместе с тем недостаточная осведомленность о природе таких реакций и несовместимых сочетаний порождает чрезмерные опасения, необоснованно ограничивая использование эффективных препаратов и их сочетаний. Лишь точные знания дают возможность избежать токсических реакций несовместимости, не обедняя терапевтический арсенал.

Современные антидепрессанты, как известно, относятся к двум главным группам: группе имипрамина и к группе ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО). На последние и падает основная масса токсических реакций несовместимости.

I. Токсические реакции несовместимости ИМАО [ипразида, фенелзина (нардила), трансамина (парната), ниамида, паргилина и др.] обусловлены механизмом их действия:

а) угнетением МАО в центральных адренергических структурах, вследствие чего вещества, активизирующие их (адреносенсибилизаторы и адреномиметики), вызывают чрезмерную токсическую реакцию;

б) угнетением МАО кишечника, что приводит к беспрепятственному всасыванию больших количеств предшественников катехоламинов (тирамина, ДОФА), содержащихся в ряде пищевых продуктов;

в) угнетением ферментативной (дезинтоксикационной) активности печени.

Кроме того, трансамин и в меньшей степени фенипразин и фенелзин обладают и фенаминоподобным действием. Реакции несовместимости у больных, получающих такие препараты, особенно трансамин, встречаются чаще.

На фоне приема ИМАО следующие вещества могут вызвать токсические реакции:

1. Антидепрессанты группы имипрамина: имипрамин (тофранил, мелипрамин), дезипрамин, амитриптилин (трип-

тизол, саротен, элавил), нортриптилин. Возможны возбуждение, гипертермия, миоклонические подергивания, эпилептиформные припадки, делирий, кома. Для купирования этих явлений применяется аминазин [6, 7].

2. Лидол, промедол, морфин и другие препараты группы опия. Возможны колебания артериального давления, нарушения ритма дыхания, кома. Лечение в зависимости от клинической картины аминазином, преднизолоном [3, 8, 12].

3. При сочетании или замене разных антидепрессантов из группы ИМАО, особенно в тех случаях, где второй препарат обладает выраженным фенаминоподобным действием, возможно возбуждение, гипертермия, судороги, кома [5].

4. Симпатомиметики (фенамин, эфедрин и др.) могут вызывать тяжелые головные боли, гипертензию, нарушения сердечного ритма. Лечение адренолитиками [3, 13].

5. Резерпин, высвобождая из депо в синаптических окончаниях катехоламины, приводит на фоне блокады МАО к их избытку, чем и обуславливается извращение действия резерпина: возбуждение, гипертензия, сердечно-сосудистые кризы. Лечение аминазином [5, 11].

6. Пищевые продукты, содержащие тирамин ДОФА: некоторые сорта сыра, пива, вина, дрожжи — иногда приводят к головным болям, возбуждению, гипертоническим кризам, нарушению мозгового кровообращения. Лечение аминазином [1, 5, 9].

7. Барбитураты за счет замедленной инактивации их печенью могут оказать чрезмерное токсическое действие [4]. Применение бемегрида в качестве антидота на фоне ИМАО представляется рискованным.

Назначение перечисленных выше лекарственных средств возможно лишь по истечении 2—3 недель после отмены ИМАО. Больным, лечащимся ИМАО в амбулаторных условиях, желательно давать на руки карточку с перечислением лекарственных средств и пищевых продуктов, которых им следует избегать. Необходимо также предупредить больных и их родственников, что назначения врачей других специальностей следует согласовывать с психиатром. Как показал опыт, эти меры резко уменьшают количество токсических реакций. Чаще всего токсические реакции несовместимости имеют место у лиц пожилых, с неустойчивым артериальным давлением, тенденцией к сосудистым реакциям и гипертонии.

II. При применении антидепрессантов группы имипрамина следует избегать их сочетания с ИМАО.

Побочные эффекты, свойственные лекарствам группы имипрамина, усиливаются и учащаются при их применении вместе с тиреоидином (так же как и у больных тиреотоксикозом); возможны также сердечные аритмии [2, 10].

При замене имипрамина и других антидепрессантов этой группы ингибиторами моноаминоксидазы токсических реакций не наблюдалось.

При применении хлорацизина мы не наблюдали реакций несовместимости, хотя в начале исследования он иногда назначался после ИМАО с интервалом всего в 1—3 дня, а в отдельных случаях применялся в комбинации с ними (ИМАО добавлялись к хлорацизину). Однако в дальнейшем, учитывая адренопозитивное действие хлорацизина, при его назначении соблюдались те же предосторожности, что и для имипрамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Blackwell B., Mabbitt L. A. Lancet, 1965, 7392, 938.
2. Carrier R. N., Buday R. Nature, 1961, 191, 4793, 1107.
3. Denton P. H., Borrelli V. M., Edwards N. V. Brit. med. J., 1963, 5321, 1752.
4. Domino E. F., Sullivan T. S., Luby E. D. Am. J. Psychiat., 1962, 118, 10, 941.
5. Goldberg L. I. JAMA, 1964, 150, 5, 456.
6. Herrer G. Wien. med. Wschr., 1961, 34, 551.
7. Himwich W. A., Petersen J. C. Am. J. Psychiat., 1961, 117, 10, 928.
8. Jenkins L. C., Graves H. B. Canad. Anaesth. Soc. J., 1965, 12, 2, 121.
9. McNair F. E. Canad. Med. Ass. J., 1965, 93, 21, 1123.
10. Prange A. J. Am. J. Psychiat., 1963, 119, 10, 994.
11. Sjoqvist F. Proc. roy. Soc. Med., 1965, 58, 11, part. 2, 967.
12. Taylor D. C. Lancet, 1962, 2, 7252, 401.
13. Tiger M. Lancet, 1962, 2, 7251, 353.

INCOMPATIBLE COMBINATIONS IN ANTIDEPRESSANT THERAPY

Yu. L. Nuller

A brief review (13 ref.) on toxic reactions produced by combinations of monoamine oxidase inhibitors (MAOI) with 1) antidepressants of imipramine group, 2) morphine and other opiates, 3) other MAOI, 4) sympathomimetics, 5) reserpine, 6) some food products (cheese, beer, wine etc), 7) barbiturates.

It is recommended to prescribe all drugs mentioned not earlier than 2 weeks after MAOI. To remove toxic reactions in many cases chlorpromazine is preferable. For outpatients treated with MAOI a special card with a list of all drugs and food products which could be dangerous is desirable.

The combinations of MAOI with imipramine—like antidepressants should be avoided. Side-effects of drugs of imipramine group are enhanced by thyroidine.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ

- Адонис 251, 252
 Адреналин 11, 15, 21, 38, 63, 77, 78, 88, 133, 137, 169
 α -Метил ДОФА 23
 α -Метил-мета-тирозин 48, 49
 α -Метилтриптамин 14, 26, 27
 Амизил 44—46, 73, 89, 188, 207, 216
 Амизил йодметилат 44—46
 Аминазин *см.* Хлорпромазин
 Амитал-натрий 185, 200, 202, 269
 Амитриптилин 31, 32, 35, 36, 41, 85, 175, 181, 277, 287, 288
 Андаксин *см.* Мепробамат
 Арколин 46, 58
 Артан 220
 Атропин 41, 46, 58, 73, 85, 86, 133, 134
 Ацетилхолин 77, 78, 82, 85, 86, 88
 α -Этилтриптамин 14, 26
 Барбамил *см.* Амитал-натрий
 Бенактизин *см.* Амизил
 Бензохинолизин 15, 16
 Весприн 280
 Галоанизон 43, 83, 120, 121
 Галоперидол 120
 Гармалин 13
 Гармин 13
 Гексамидин 271
 Гексенал 39
 Гематопорфирин 191, 192
 Дамилен *см.* Амитриптилин
 Дезипрамин *см.* Деметилимипрамин
 Деметилимипрамин 31, 32, 35—42, 44, 46—49, 64—79, 84
 ДМИ *см.* Деметилимипрамин
 Дибензциклогептадиен и его производные 31, 32
 Дибензциклогептатриен и его производные 31, 32
 Диксиразин 33
 Дилантин 227
 Дитран 89
 Дофамин 11, 15, 23
 Изокарбоксазид 14—18, 21, 22, 132
 Изониазид *см.* Тубазид
 Имизин *см.* Имипрамин
 Иминодибензил 31, 32
 — аминопропионильные производные 64—79
 Иминостильбен и его производные 31, 32
 Имипрамин 27, 31, 35—42, 44, 46—48, 51—60, 64—79, 84, 95—114, 123—125, 131, 132, 136, 139, 140, 152, 159, 161, 162, 169, 173, 174, 180—182, 185—187, 192, 195, 198—212, 216—220, 222, 224—228, 233, 239, 241, 242, 245—252, 256—260, 268, 270, 271, 277—280, 283, 284, 287, 288
 Индопан *см.* α -Метилтриптамин
 Инсидон 32
 Инсулин 255
 Ипразид *см.* Ипрониазид
 Ипрониазид 11, 14—26, 85, 86, 120, 139, 277, 284, 287
 Кардиовален 251, 252
 Катрон *см.* Фенипразин
 Клопентиксол 33
 Кодеин 169
 Кокаин 38, 120
 Коразол 22, 23
 Кордиамин 251, 252
 Корконию 268
 Кофеин 185, 202, 206, 251
 Левомепромазин 33, 35, 121, 277
 Люминал 227, 267, 268, 270, 271
 Мажептил 181, 279, 280
 Марплан *см.* Изокарбоксазид
 Марсилид *см.* Ипрониазид
 Мелипрамин *см.* Имипрамин
 Мепробамат 188, 198, 203, 212, 270
 Моназа *см.* α -Этилтриптамин
 Морфин 169, 288
 Нардил *см.* Фенелзин
 Ниаламид 14, 16—18, 21, 22, 217, 260, 277, 279, 282, 284, 287
 Ниамид *см.* Ниаламид
 Новокаин 255
 Нозинан *см.* Левомепромазин
 Норадреналин 11, 15, 18—23, 38, 63, 77, 82, 88
 Нортриптилин 31, 32, 288

Паргилин 14, 22, 39, 287
 Парнат *см.* Транилципромин
 Пентафен 44—46, 73
 Пентафен йодметилат 44—46
 Пертофран *см.* Деметилимипрамин
 Плацебо 132—139, 141, 144, 168
 Прогептатриен 33
 Пропазепин 32
 Пропазин 188, 199
 Протиаден 32
 Редергам 27
 Режитин 243
 Резерпин 15, 16, 19, 20, 23—27, 37—45,
 48, 55—57, 74—76, 82, 83, 120, 248,
 280, 288
 Риталин 120, 245
 Саротен *см.* Амитриптилин
 Серотонин 11, 15, 18—26, 82.
 Сординол *см.* Клопентиксол
 Стелазин *см.* Трифлуперазин
 Стрептомицин 132
 Сюрмонтит *см.* Тримепропримин
 Тарактан *см.* Хлорпротиксен
 Тиоксантен и его производные 31, 33
 Тофранил *см.* Имипрамин
 Транилципромин 14, 21, 25, 26, 287, 288
 Трансамин *см.* Транилципромин
 Треморин 22, 58
 Тримепропримин 32
 Триптамин 12, 15, 21, 27, 28
 Триптизол *см.* Амитриптилин
 Труксал *см.* Хлорпротиксен
 Трифлуперазин 43, 83, 120, 181, 188, 211,
 212, 220, 229—234, 279, 280

Тубазид 11, 23, 276

Фелазин *см.* Фенелзин
 Фенамин 25—27, 34, 39, 47—49, 51, 53—
 58, 71—74, 83, 115—126, 139, 169, 288
 Фенелзин 14—18, 20, 21, 120, 132, 135,
 150, 152, 162, 167—175, 212—215, 228—
 232, 260, 279, 284, 287
 Фенизин *см.* Фенипразин
 Фенипразин 14, 15, 17—23, 25, 120, 287
 Фенотиазин и его производные 16,
 83, 120
 Фентоламин 20, 31
 Фенэталзин *см.* Фенелзин
 Фтивазид 11, 215
 Хлорацизин 33, 35, 46, 47, 51—60, 64—
 79, 90, 123—126, 140, 152, 181, 187,
 217—220, 233, 239—243, 247, 251, 252,
 268, 270, 279, 288
 Хлоргептадиен 32
 Хлоргептатриен 33
 Хлорпромазин 43, 48, 51, 83, 90, 110,
 111, 120, 136, 138, 174, 175, 180, 181,
 194, 197, 203—209, 224—227, 248, 255,
 259, 260, 263, 265—271, 273, 279, 280,
 283, 288
 Хлорпротиксен 33, 35, 85, 175
 Эзерин 46, 57
 Эзукос *см.* Диксиразин
 Элавил *см.* Амитриптилин
 Этанол 39
 Этаперазин 280
 Эфедрин 120, 169, 288

Под редакцией
И. П. ЛАПИНА
и *Т. Я. ХВИЛИВИЦКОГО*

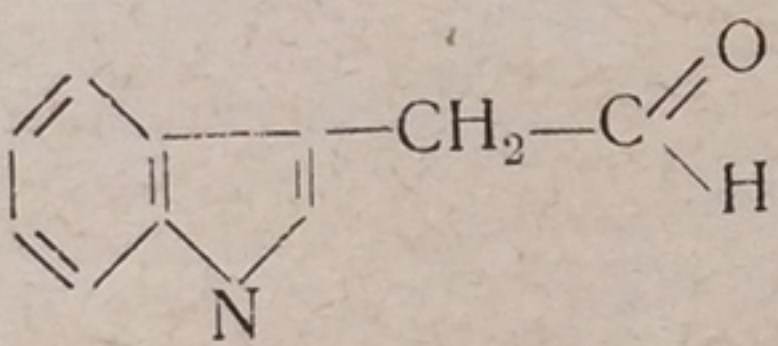
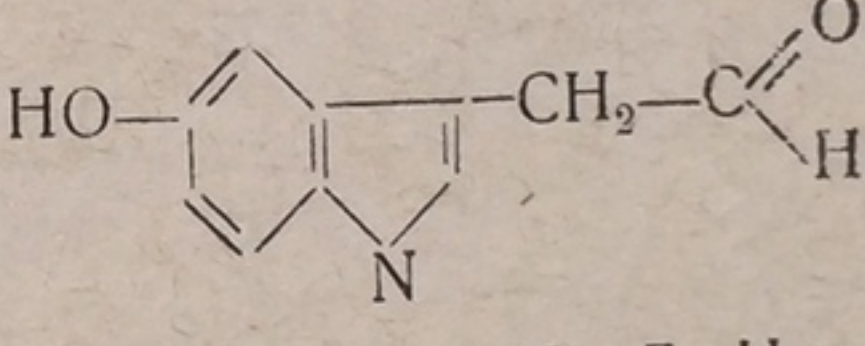
Антидепрессанты
и лечение
депрессивных состояний
(психофармакологические
и клинические исследования)

Переплет художника *О. И. Цыплакова*
Техн. редактор *Т. И. Бугрова*
Корректор *М. С. Белкова*

Сдано в набор 25/I 1966 г. Подписано к печати 22/VII 1966 г.
Формат бумаги $70 \times 108 \frac{1}{16}$. Бум. л. 9,125 Печ. л. 18,25
Усл. л. 25,55 Уч.-изд. л. 19,04 Тираж 2000 экз. ЛЗ — 77.
Заказ № 305 М-43931.
Бумага типографская № 2.
Цена 1 р. 48 к.

Ленинградское отделение. Издательство „Медицина“.
Ленинград, Д-104, ул. Некрасова, д. 10.
Типография им. Володарского Лениздата.
Ленинград, Фонтанка, 57.

Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
12	3 сверху справа		
60	6 сверху	[1]	(А. А. Бажин, Ю. Л. Нул- лер, Ж. Невропатол. М., 1963, 10, 1546—1548).
150	14—15 снизу	(вероятность состав- ляет менее 0,001).	(вероятность нулевой ги- потезы P составляет ме- нее 0,001).
158	6 снизу	2	I_2
216	22 "	0,2—0,4 мг)	0,2—0,4 г).
227	18 "	0,03 мг	0,03 г

Зак. № 305. Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний.

Ip. 48к.

ИЗДАНИЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ
ПРОТОКОЛ РАБОТЫ